



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**BENEFICIOS DE LA HISTEROSCOPIA
PREVIA A REALIZAR UN CICLO DE
FECUNDACIÓN IN VITRO/ INYECCIÓN
INTRACITOPLASMÁTICA DE
ESPERMATOZOIDES**

TESIS DOCTORAL

AUTORA

Clara María Sanz Pérez

DIRECTORES

D. Javier de Santiago García

D^a Onica Armijo Suárez



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

D. Javier de Santiago García, Profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Universitario La Paz, y D^a Onica Armijo Suárez, Profesora Asociada de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICAN como directores del proyecto de tesis doctoral presentado por Clara María Sanz Pérez, que el trabajo titulado “BENEFICIOS DE LA HISTEROSCOPIA PREVIA A REALIZAR UN CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO/ INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES” para optar al grado de Doctor en Medicina, reúne las condiciones necesarias para su defensa en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para que conste ante el Tribunal que lo juzgue y las instancias administrativas, firmamos el presente certificado en Madrid, a 18 de Mayo de 2016.

DIRECTORES DE LA TESIS:

Fdo: Javier de Santiago García

Fdo: Onica Armijo Suárez

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Javier de Santiago García, director de esta tesis, por su gran ayuda y colaboración desde el momento que se planteó la realización de este trabajo.

A la Doctora Onica Armijo Suárez, directora de esta tesis, por su confianza en mí, su apoyo incondicional y su ayuda en el desarrollo de esta tesis.

A todo el Servicio de Esterilidad y Reproducción del Hospital La Paz, en especial a la doctora Sonia Lobo Martínez, por su ayuda en la inclusión de pacientes en el estudio.

Al equipo de Laboratorio de Reproducción, por su valiosa colaboración en el estudio.

Al equipo de Histeroscopias del Hospital La Paz, en especial a la doctora Covadonga Álvarez López, por su ayuda y colaboración en todo este trabajo.

Al departamento de Bioestadística del Hospital La Paz, y concretamente a Rosario Madero Jarabo por su colaboración imprescindible en el análisis y comprensión de los datos.

A mi familia y en especial a mi marido, Fernando Moreno Antón, por su paciencia y ayuda en la realización y presentación de esta tesis.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El fracaso de implantación constituye un reto y una de las mayores causas de preocupación tanto para los médicos como para los pacientes que se someten a un ciclo de Fecundación in Vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI) . La valoración de la cavidad uterina para poder descartar pequeñas alteraciones como pólipos o miomas, adherencias o endometritis es fundamental para poder conseguir gestación en pacientes que realizan un ciclo de reproducción. La histeroscopia (HSC) es la técnica más sensible y específica para el estudio de la cavidad uterina, permitiendo la visualización directa del endometrio y la corrección de los hallazgos patológicos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Se plantea como hipótesis que la realización de histeroscopia mejora los resultados del tratamiento con fecundación in vitro. El objetivo principal es conocer si existen diferencias en el porcentaje de gestación bioquímica, clínica y evolutiva tras un ciclo de FIV en pacientes sometidas a histeroscopia previa comparado con las pacientes a las que no se les realizó. Como objetivos secundarios se evaluará el canal endocervical y la cavidad uterina, el impacto del tratamiento de la patología observada en la tasa de gestación y la concordancia de los datos ecográficos e histeroscópicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, randomizado, abierto y con grupos paralelos. Se aleatorizó a las pacientes que iban a realizar el primer o segundo ciclo de FIV/ICSI y presentaban ecografía transvaginal normal en dos grupos: Grupo I: 31 pacientes y grupo II: 37 pacientes. A las pacientes del grupo I se les realizó HSC previa al ciclo y a las del grupo II no. El ciclo de tratamiento se realizó según el protocolo habitual. Se realizó test de gestación mediante determinación de BhCG en sangre 2 semanas después de la transferencia embrionaria. Si fue positivo se realizó ecografía transvaginal dos semanas después para verificar gestación clínica y a las 12 semanas de gestación para confirmar

la evolución de la gestación. Se compararon las tasas de gestación, de gestación clínica y de gestación evolutiva en ambos grupos.

También se analizaron la tasa de aborto, y la tasa de complicaciones y tolerabilidad de la histeroscopia.

RESULTADOS

En el 19,4 % de las pacientes del grupo I se halló patología en la histeroscopia. El grupo I presentó una tasa de gestación bioquímica mayor que el grupo II (58,1% vs 54,1 %), una tasa de gestación clínica (54,8% vs 48,6%) y una tasa de embarazo evolutivo también mayor (48,4% vs 35,1%), sin ser ninguno de los resultados estadísticamente significativos, ($p>0,05$).

La tasa de aborto fue del 11,8% en el grupo I y del 27,8% en el grupo II.

La tolerancia de la histeroscopia fue buena en el 93,3% de las pacientes. El porcentaje de complicaciones de la histeroscopia fue del 3,2%, produciéndose un caso de falsa vía.

CONCLUSIONES

Realizar una histeroscopia diagnóstica previa a un ciclo de Fecundación in vitro/
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides para valorar la cavidad uterina en pacientes con ecografía transvaginal normal puede incrementar las tasas de gestación, de implantación y de embarazo evolutivo, aunque las diferencias con el grupo que no realizó histeroscopia no han sido estadísticamente significativas.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Implantation failure represents a major cause of concern for both clinicians and patients undergoing In Vitro Fertilization/ Intracytoplasmic Sperm Injection cycle (IVF/ICSI). Even minor uterine cavity abnormalities, such as endometrial polyps, small submucous myomas, adhesions, and endometritis are considered to have a negative impact on the chance to conceive through IVF/ICSI cycle. Office hysteroscopy (HSC) is the most sensible and specific procedure that allows assessment of the uterine cavity, direct vision of endometrium and correction of the pathology.

HYPOTHESIS AND OBJETIVES

The hypothesis of the study is that outpatient hysteroscopy improves the results of In Vitro Fertilization cycle. The main objective is to evaluate the percentage of biochemical, clinical and on-going pregnancy of IVF treatment in patients who underwent hysteroscopy compared with patients treated with direct cycle treatment. The secondary objectives are to assess endocervical canal and uterine cavity, the impact of treatment of the pathology diagnosed in the rate of pregnancy and the agreement of ultrasound and hysteroscopic findings.

MATERIALS AND METHODS

This is a prospective randomized open-label trial. Women scheduled for their first or second IVF/ICSI cycle and with no abnormality detected in transvaginal ultrasound examination, were randomized to two groups. In the first group (group I) 31 patients underwent hysteroscopy examination before IVF cycle while in the second group (group II) 37 patients underwent direct cycle without previous hysteroscopy. Then IVF cycle was performed with habitual protocol. BhCG test two weeks after embryo transfer was done. If test was positive, patients were followed up for detection pregnancy by transvaginal ultrasound two weeks later. Another transvaginal ultrasound at 12 weeks of gestation was done to confirm ongoing pregnancy. Pregnancy, implantation and on-going pregnancy rates were compared in both groups.

Miscarriage, complications rate and hysteroscopy tolerability were also analyzed.

RESULTS

Abnormal hysteroscopic findings were observed in 19,4% of patients of group I.

Group I showed higher biochemical pregnancy rate (58,1% vs 54,1%), higher clinical pregnancy rates (54,8% vs 48,6%) and higher ongoing pregnancy rates (48,4% vs 35,1%) than group II although the difference is not statistically significant ($p>0,05$).

Spontaneous miscarriage rate was 11,8% in group I and 27,8% in group II.

Hysteroscopy tolerance was good in 93,3% of patients. The complication rate was 3,2% (false passage in one patient).

CONCLUSIONS

Office hysteroscopy prior to In Vitro Fertilization/ Intracytoplasmic Sperm Injection cycle to evaluate uterine cavity in patients with normal transvaginal ultrasound could improve biochemical pregnancy, clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates, although the difference with patients without hysteroscopy was not statistically significant.

ÍNDICE

BENEFICIOS DE LA HISTEROSCOPIA PREVIA A REALIZAR UN CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO/ INYECCIÓN INTRACITOPLÁSMICA DE ESPERMATOZOIDES.

I.	INTRODUCCIÓN	13
1.	Antecedentes y estado actual del tema	14
2.	Estudio previo a iniciar ciclo de fecundación invitro.....	16
3.	Histeroscopia	21
	3.1 Historia	
	3.2 Técnica	
	3.3 Organización en consulta	
	3.4 Método	
	3.5 Indicaciones	
	3.6 Contraindicaciones	
	3.7 Complicaciones	
4.	Fecundación in vitro	43
	4.1 Historia	
	4.2 Indicaciones	
	4.3 Factores pronóstico	
	4.4 Fases	
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	56
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	59
1.	Población de estudios. Sujetos	60
	1.1 Criterios de inclusión	
	1.2 Criterios de exclusión	

2. Diseño	62
3. Método	62
3.1 Histeroscopia	
3.2 Técnica de reproducción asistida	
3.3 Tasas de gestación	
4. Ética y legislación vigente	72
5. Análisis estadístico	72
IV. RESULTADOS	74
1. Características de la muestra	75
2. Histeroscopia	80
3. Tratamiento empleado para la estimulación ovárica	83
4. Respuesta y resultados del tratamiento	86
5. Gestación	94
V. DISCUSIÓN	101
VI. CONCLUSIONES	113
VII. REFERENCIAS	115
VIII. ANEXOS	135
Anexo A Consentimiento informado de FIV/ICSI	136
Anexo B. Consentimiento informado de histeroscopia	140

Anexo C. Consentimiento informado específico del estudio	142
Anexo D. Consentimiento informado de la comisión de investigación	146
Anexo E. Consentimiento informado del comité ético	147
Anexo F. Lista de tablas	148
Anexo G. Lista de figuras	149
Anexo H. Lista de gráficos	151
IX. ABREVIATURAS	152

I. INTRODUCCION

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Desde que se iniciaron los primeros tratamientos de reproducción asistida hasta nuestros días, son muchos los conocimientos que se han ido ampliando y mejorando en diversos campos. Se han optimizado los fármacos utilizados para la estimulación ovárica, así como los medios de cultivo utilizados para cubrir las necesidades nutricionales que intervienen en los procedimientos de gametogénesis y desarrollo embrionario, que tienen lugar dentro el laboratorio.

Actualmente la tendencia es a realizar estimulaciones suaves y a disminuir el número de embriones a transferir para disminuir las complicaciones con las estimulaciones ováricas y para mejorar los resultados perinatales.

El objetivo de los tratamientos de estimulación ovárica es conseguir el desarrollo de un número limitado de ovocitos, pero de buena calidad, administrando dosis bajas o moderadas de gonadotropinas para no alcanzar cifras muy elevadas de estradiol sérico, que podrían favorecer la aparición de complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica y en algunos trabajos se han asociado con peores resultados en las tasas de gestación, por afectación del ovocito y/o del endometrio (1–3). También se han relacionado con complicaciones durante la gestación (4–6).

Un tercio de las pacientes que realizan un ciclo de Fecundación in vitro (FIV)/ Inyección espermática de espermatozoides (ICSI), consiguen gestación evolutiva, y entre el 25-30% consiguen un recién nacido vivo (7), los dos factores más importantes que pueden influir en el éxito de este tratamiento son la calidad embrionaria y la receptividad endometrial (8). La presencia de patología en la cavidad uterina puede afectar negativamente las posibilidades de implantación embrionaria (9–12). Ante el hallazgo de patología como pólipo endometrial, mioma submucoso u otras alteraciones menos frecuentes se aconseja su extirpación (13), siendo la histeroscopia la técnica recomendada (14). Dentro del proceso de la FIV, la implantación es uno de los momentos más delicados y decisivos.

La implantación embrionaria es el proceso mediante el cual el embrión en estadio de blastocisto se fija al endometrio materno para continuar su desarrollo intrauterino. Todo este proceso está regulado y condicionado por una serie de factores, tanto a nivel endometrial como embrionario, que pueden ser sistémicos y/o locales, en su mayoría desconocidos. Existen evidencias de que citoquinas y factores de crecimiento juegan un papel importante como mediadores locales de las acciones de las hormonas esteroideas sobre el endometrio, con el objetivo de prepararlo para la implantación (15). Se cree que señales procedentes del embrión preimplantatorio podrían inducir la producción de citoquinas por el endometrio que, a su vez y mediante la unión a receptores específicos de membrana, activarían la expresión de moléculas de adhesión como las integrinas, encargadas de mediar la adhesión del blastocisto al endometrio.

La implantación tiene lugar en el tercio de la cara posterior del útero y sucede durante un periodo de tiempo concreto donde ese diálogo entre el embrión y la madre es posible, denominándose ventana de implantación y va del día 6-7 después de la fecundación. La ventana de implantación es el momento donde el endometrio receptivo permite la adhesión del blastocisto. Ese cambio de endometrio no receptivo a receptivo sólo ocurre si existe el ambiente hormonal adecuado y si el blastocisto expresa las moléculas adecuadas para inducirlo (selectinas, citoquinas...).

La implantación consta de tres fases: aposición, adhesión e invasión (Figura 1):

- Fase de aposición: el blastocisto busca el lugar de implantación, un lugar para adherirse orientando su masa celular interna en el polo en el que el trofoectodermo se va a adherir al epitelio endometrial. Aquí juegan un papel importante los llamados pinópodos (proyecciones citoplasmáticas de las células epiteliales endometriales), ya que ayudan al blastocisto a entrar en contacto con el epitelio endometrial. Los pinópodos son claros marcadores morfológicos de la receptividad endometrial y sólo aparecen durante la ventana de implantación, desapareciendo alrededor del día 24 del ciclo.
- Fase de adhesión: el blastocisto se adhiere al epitelio endometrial, queda pegado. Esto sucede de 6 a 7 días tras la fecundación, teniendo ya el blastocisto un

diámetro de 300-400 micrómetros. En todo este proceso las citoquinas tienen mucho que ver, más concretamente las quimioquinas.

- Fase de invasión: el blastocisto (concretamente el trofoblasto embrionario) invade el estroma endometrial, rompe la membrana basal y penetra en los vasos sanguíneos maternos. Las células trofoblásticas desplazan, disocian y sustituyen a las células epiteliales, continuando por invadir la membrana basal y el estroma subyacente.

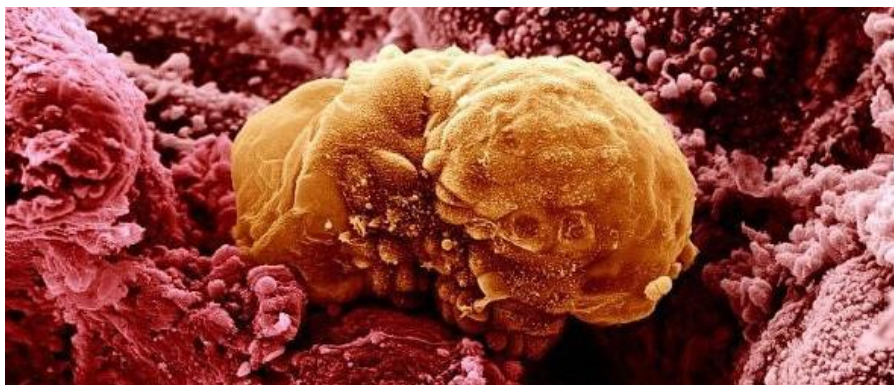


Figura 1. Implantación embrionaria

2. ESTUDIO PREVIO A INICIAR CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO

En el estudio inicial de una pareja que va a ser sometida a un tratamiento con técnicas de reproducción asistida se realiza una anamnesis completa, una exploración física adecuada, una valoración de la reserva ovárica, estudio del útero y cérvix, análisis de los espermatozoides y en determinados casos estudio de las trompas.

Poder incrementar las tasas de éxito de la FIV/ICSI es el objetivo para el que se está trabajando desde hace años. Numerosos estudios avalan la importancia de la valoración de la cavidad uterina previa a la realización de un ciclo de tratamiento de reproducción asistida, siendo la histeroscopia (HSC) la técnica gold standard (16–20).

Para el estudio uterino la prueba inicial que se realiza habitualmente es una ecografía transvaginal, que permite valorar patología orgánica como pólipos, miomas, malformaciones mullerianas, y también el estudio de los ovarios, identificando quistes funcionales, endometriomas, ovarios poliquísticos y valoración de la reserva ovárica con el recuento de folículos antrales. Aunque no es un buen método para evaluar la función de las trompas, también nos permite diagnosticar la presencia de hidrosálpinx. Al comparar resultados entre la histeroscopia y la ecografía transvaginal se observa que la ecografía es altamente específica pero menos sensible comparado con la histeroscopia (21). Otros autores observaron que la ecografía en dos dimensiones y en tres dimensiones de manera seriada predijo de manera correcta cavidad uterina normal en la mayoría de los casos demostrando así una alta sensibilidad y especificidad (22).

Otra prueba que también valora la cavidad uterina, es la histerosalpingografía (HSG), que consiste en introducir contraste radiopaco a través del cérvix y ver su paso a través de las trompas, mediante un estudio radiológico. Presenta una tasa elevada de falsos positivos y negativos. Esto puede deberse a burbujas de aire, moco o a la presión con que se introduce el contraste a través del orificio cervical (23–25). Su indicación es la valoración de la permeabilidad tubárica, pero tiene un papel secundario en el estudio de la cavidad uterina (26).

Con la histerosonografía se valora la cavidad uterina introduciendo un medio sonoluciente (habitualmente solución salina) a través del cuello uterino y realizando posteriormente una ecografía transvaginal. Evita la radiación y la necesidad de emplear medios de contraste que pudieran ocasionar reacciones alérgicas. Es aconsejable realizarla en los días 5 al 10 del ciclo menstrual (17,27,28). Se ha descrito una sensibilidad >91% y una especificidad >93% (29). Es una prueba muy bien tolerada, pero en caso de sospechar alguna alteración debe realizarse una histeroscopia (30).

La histeroscopia es la técnica más sensible y específica para el estudio de la cavidad uterina, ya que permite el acceso y la visualización directa de la misma para evaluar las alteraciones cavitarias (pólipos, miomas, adherencias, malformaciones) y si es necesario, tratarlas en el mismo acto (31). Permite además una cervico-histeroscopia, útil para completar el estudio del factor cervical en casos dudosos, en aquellas mujeres con cérvix de difícil acceso, ya que ofrece una visualización directa del canal (32).

En el 10-15% de las pacientes que tenían estudios previos de endometrio aparentemente sano, valorado con otras pruebas, se halla patología durante la realización de la histeroscopia en pacientes que van a iniciar su primer ciclo de FIV(33).

En la paciente estéril algunos médicos realizan la histeroscopia diagnóstica con un criterio selectivo y otros sistemáticamente (34,35). Actualmente la histeroscopia se practica en el consultorio, sin anestesia, se realiza sin la utilización del espéculo, sin pinzamiento del cérvix y sin dilatación cervical, siendo hoy en día un método ideal, con mínima morbilidad (36).

Estas circunstancias han impulsado la idea de realizar una histeroscopia diagnóstica con las mínimas molestias posibles, de manera más rápida y sin limitaciones ni incapacidad para la paciente, con reincorporación inmediata a sus actividades, antes de cualquier procedimiento de FIV o cuando exista la menor duda sobre el estado de la cavidad uterina (37).

Varios estudios han demostrado que pacientes con fallos repetidos de FIV con transferencia de embriones de buena calidad se beneficiarían de la realización de una histeroscopia previa, encontrándose hallazgos anormales hasta en un 40% de las mismas, pasando inadvertidas con otras técnicas diagnósticas (38–40).

La posibilidad de realizar histeroscopia a todas las pacientes, previamente a iniciar un ciclo de FIV, podría incrementar la tasa de éxito de esta técnica de reproducción asistida, sobre todo en aquellas pacientes en las que el estudio ecográfico sugiere ausencia de lesiones, debido a que es la única prueba que permite la visualización directa de la cavidad uterina. La mayoría de los autores coinciden en que el momento idóneo para realizarla es en fase proliferativa del ciclo previo al proceso de FIV (18,20,41–44).

La histeroscopia es la prueba que mejor valora la cavidad uterina porque lo hace mediante una visión directa y además del diagnóstico permite realizar en la mayoría de las ocasiones el tratamiento en el mismo acto. Es una prueba complementaria a la ecografía y ha sido ampliamente estudiado el posible beneficio en los resultados de los ciclos de FIV, tanto en pacientes que se detectaba patología como en las que la cavidad uterina era normal, según estos hallazgos los beneficios han sido atribuidos a eliminar el

proceso patológico y a la propia HSC, que favorecería un ambiente inflamatorio que aumentaría la tasa de implantación, induciendo la producción y liberación de numerosas sustancias como citoquinas (interleuquinas 6, 10, 11, 15), factor de necrosis tumoral y factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (EGF), creando un ambiente inflamatorio que favorezca la implantación del embrión (45–50). Incluso se ha postulado que la irrigación del endometrio con suero salino al realizar la HSC podría contribuir a mejorar la implantación (51–54).

Con esta teoría se ha investigado si el realizar una biopsia endometrial también incrementaría la tasa de éxito (55–58), atribuyendo en la respuesta una alteración de la expresión génica endometrial, con producción de mucina, transmembrana, laminina alfa 4, metaloproteasa 1, fosfolipasa A2, relacionadas con la preparación endometrial para la implantación del embrión, y produciéndose la activación de macrófagos, natural killer y células dendríticas con una respuesta inflamatoria (45,59–61), que favorecería la decidualización endometrial (62).

Estudios de costes también han sido desarrollados calculando el importe de realizar una histeroscopia versus nuevos ciclos de FIV/ICSI por fracaso del ciclo previo. Los estudios han incluido tanto pacientes que iniciaban el primer ciclo de FIV como pacientes con diagnóstico de fallo de implantación o en pacientes con abortos de repetición (19,63,64).

Los últimos esfuerzos en el campo de la reproducción asistida han ido encaminados a intentar aumentar las tasas de gestación mediante el estudio exhaustivo de los espermatozoides, del embrión, y de la cavidad uterina-endometrio.

➤ **Espermatozoides:**

- Se han desarrollado técnicas como la hibridación in situ de espermatozoides (65,66), que combina análisis citogenético y estudio molecular, y determina la dotación cromosómica, expresando el porcentaje de espermatozoides que presentan aneuploidías o disomías.

- Estudio de la fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) de espermatozoides (67) que valora la integridad del ADN espermático.
 - Estudio de la meiosis (68), a través del estudio del comportamiento cromosómico durante la primera y la segunda de las divisiones meióticas.
- El objetivo de todas estas técnicas es poder seleccionar los mejores espermatozoides.

➤ **Embrión:**

- Desarrollo del screening genético implantacional. Consiste en seleccionar los embriones euploides para los cromosomas seleccionados (69,70).
 - Sistema de incubadoras con monitorización continua del cultivo embrionario (time-lapse). Es un sistema de monitorización de embriones cuya tecnología permite observar al embrión en tiempo real desde el momento de la fecundación hasta la transferencia embrionaria, aportando información sobre la división celular y el consumo de oxígeno sin sacarlo del incubador.
- Con la ayuda de estas técnicas se intenta poder seleccionar el/los mejores embriones para la transferencia.

➤ **Cavidad uterina y endometrio:**

- Test de receptividad endometrial. A través de una biopsia endometrial previa a decidir el momento de la transferencia, analiza una serie de parámetros que nos ayudan a determinar la ventana de implantación, y si es conveniente o no realizar la transferencia embrionaria a la paciente (69–71).
- Histeroscopia. Es la técnica más completa para valorar la cavidad uterina y poder proporcionar al embrión las mejores condiciones posibles para su implantación y desarrollo y aumentar el porcentaje de pacientes que tras iniciar un ciclo de FIV obtengan como resultado un recién nacido sano (72), siendo éste el objetivo final de los tratamientos de reproducción.

3. HISTEROSCOPIA

3.1 HISTORIA

La histeroscopia es la técnica que consiste en la visualización del canal cervical, cavidad uterina y ostium tubáricos, mediante la introducción de una lente, conectada a una cámara y una fuente de luz.

Actualmente las técnicas endoscópicas son un método diagnóstico y terapéutico indispensable en muchas especialidades médicas, entre ellas en ginecología.

Sus orígenes son de principios del siglo XIX (73), la primera visión endoscópica del cuerpo humano la realizó Bozzini en 1806, utilizando un tubo hueco que conducía luz de un candil a las cavidades corporales y que denominó lichtleiter (Figura 2). Es considerado el padre de la endoscopia. Sin embargo, en esa época fue amonestado por su curiosidad.

En 1869 Pantaleoni utilizó el primer endoscopio, diseñado por Desormeaux en 1865 para ver vejiga y uretra, y describió por primera vez el endometrio (Figura 3).

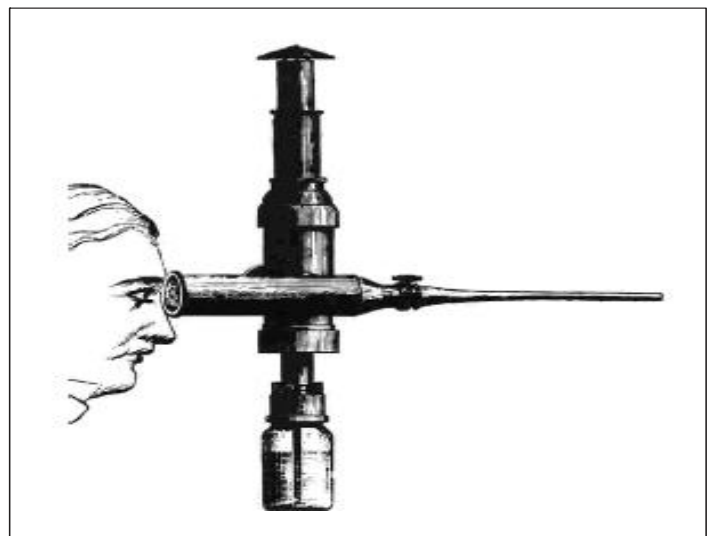


Figura 2. Lichtleiter diseñado por Bozzini

Figura 3. Endoscopio de Desormeaux

Nitze, en 1879, diseñó el primer instrumento óptico útil para visualizar la vejiga, que permitía ampliar el campo de visión, al dirigir la luz con un sistema de lentes.

En 1895, Bumm, empleó este cistoscopio para visualizar la cavidad uterina, diagnosticando casos de endometritis y pólipos, con el sangrado como principal inconveniente.

Duplay y Clado, en 1898, publicaron un tratado de histeroscopia en el que describían la técnica empleada y las respectivas indicaciones de varios modelos de instrumentos con fuente de iluminación eléctrica externa. El único progreso de Clado era la introducción de la lámpara incandescente inventada por Edison en 1879.

Es en 1907, con David, aparece la histeroscopia moderna. Diseñó una pieza de cristal que, colocada en el extremo del endoscopio, impedía que la sangre entrase por él, y permitía una mejor visualización de la mucosa. Publicó una serie de 25 casos. Los principales inconvenientes eran la distensión de la cavidad uterina y la visualización de la mucosa endometrial si se producía una hemorragia.

Heineberg, en 1914, desarrolló el primer histeroscopio con sistema de flujo y dos canales de irrigación independientes, uno de entrada y otro de salida de líquido, lo que permitió limpiar la sangre de la cavidad y eliminar el calor de la fuente de luz.

Rubin en 1925, ideó un sistema de insuflación de dióxido de carbono (CO₂) para conseguir la distensión de la cavidad uterina. Pero sus resultados no fueron buenos, debido a las complicaciones por neumoperitoneo, desestimándose su uso.

Segond, en 1934 diseñó un histeroscopio operativo de 10mm, y realizó trabajos sobre control de la presión y la distensión abdominal (Figura 4).

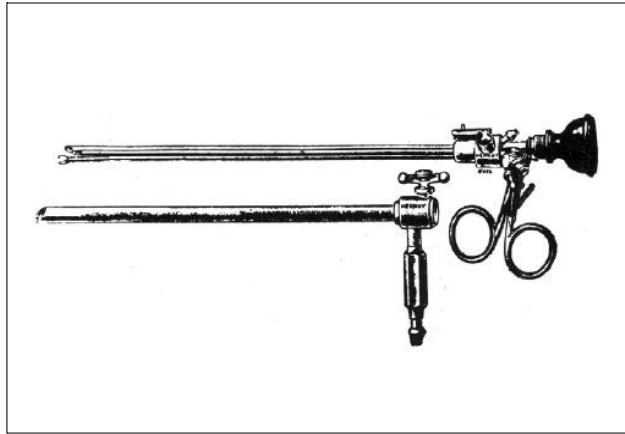


Figura 4. Histeroscopia diseñado por Segond en 1934

Un gran paso en la endoscopia fue la introducción de la luz fría por parte de Vulmiere, Gladu y Fourestiere en 1952.

En 1957, Norment, diseñó un asa que permitía resecar pólipos y miomas, que fue la base de los actuales resectoscopios.

Mori, en 1957, desarrolló el uso de cámaras conectadas al histeroscopia, y de histeroscopios flexibles, útiles en embrioscopia.

En 1970, Edström y Fernström, emplean el dextrano al 35%, para la distensión de la cavidad, obteniendo gran visibilidad.

El mayor avance vino por el desarrollo de las bombas de insuflación, que permitían controlar la presión de irrigación sin que se superase la presión vascular, disminuyendo las posibles complicaciones de la técnica.

Lindemann, en 1972, reintrodujo la insuflación con CO₂, y estableció límites de peligrosidad en 200mmHg.

En 1975, Iglesias (74) diseñó un resectoscopia de doble vía, con canales independientes de succión e irrigación, que permitió trabajar a menor presión con mejor visualización. Fue la base de los modelos modernos posteriores.

En 1976, Neuwirth y Amin (75), publican las primeras resecciones histeroscópicas de miomas submucosos.

Parent en 1980, redujo el diámetro total del histeroscopio a 4mm, permitiendo prescindir de la dilatación cervical, de anestesia, y convirtiendo la histeroscopia en una prueba que podría realizarse de forma ambulatoria.

En 1981, Goldrath realizó la primera ablación endometrial y utilizó el láser YAG. En 1982 se realizó el I Simposio Europeo sobre Histeroscopia y un año después en 1983 se funda la Sociedad Europea de Histeroscopia en el Instituto Dexeus de Barcelona.

En 1995, Bettocchi y Salvaggi propusieron la histeroscopia por vaginoscopia, sin espéculo vaginal, sin pinzamiento ni dilatación cervical (76).

Es en la década de los 80 cuando surgen y se desarrollan procedimientos de esterilización tubárica bilateral, mediante electrocoagulación, pero fueron suspendidos tras la aparición de complicaciones graves. En 2000, aparece el sistema de dispositivos intratubáricos Essure®, desarrollados por Valle como método de planificación familiar.

Actualmente, los esfuerzos para mejorar la histeroscopia se dirigen hacia la aparición de instrumental que facilite realizar el procedimiento de forma ambulatoria como los micromorceladores, y mejorar la precisión en la indicación de la técnica histeroscópica (77).

3.2 TÉCNICA

Desde la primera histeroscopia diagnóstica han pasado más de 100 años de mejoras de la técnica que incluyen los medios de distensión, la calidad de las imágenes, la reducción del diámetro del instrumental, y gracias a ellas hoy en día es posible realizar un amplio examen de la cavidad uterina en la consulta y sin necesidad de anestesia.

A continuación se describe el material y pasos necesarios para realizar una histeroscopia ambulatoria.

3.2.1 INSTRUMENTAL

3.2.1.1 Fuente de luz fría

Se denomina así porque se suprime del espectro lumínico la franja correspondiente a los rayos infrarrojos, con lo que se evita el efecto de calentamiento.

La luz debe ser de alta calidad, para tener una buena calidad de la imagen. Puede ser:

- Halógena: es una luz amarillenta, se necesitan 250 Watios.
- Lámpara de Xenón: es luz blanca, y proporciona una calidad superior de la imagen. En general 175 W de potencia son suficientes, pero se pueden obtener mejores resultados con 300W (Figura 5) .

La unión de la fuente de luz al histeroscopio se realiza mediante cables flexibles de fibra óptica de 5mm de diámetro y 180 cm de longitud.



Figura 5. Lámpara de xenón

3.2.1.2 Sistema videoóptico

Se compone de tres elementos:

- Monitor de televisión específico, con salida RGB (sistema de señal de video que utiliza la señal de rojo, verde y azul por separado).

- Videocámara endoscópica: existen de uno y de tres chips, actualmente se usan las de tres chips. Los criterios técnicos para elegir una cámara u otra son: la resolución (el número de líneas en píxeles), la sensibilidad por unidades de lux y una elevada calidad de salida/imágenes del vídeo (Figura 6).
- Unidad de vídeo para grabación de imágenes (Figura 7).

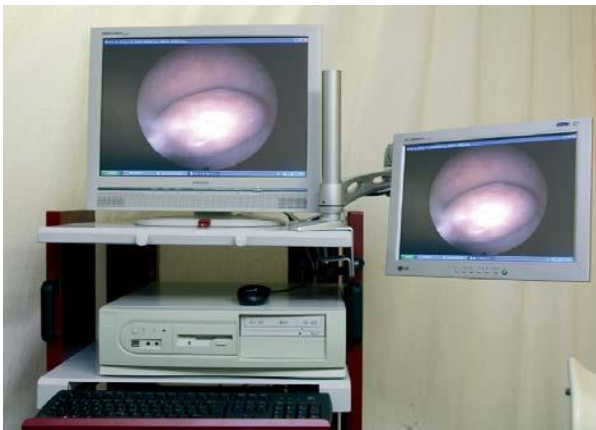


Figura 6. Videocámara endoscópica



Figura 7. Unidad de video

3.2.1.3 Histeroscopia

Es el elemento que entra en la cavidad. Pueden ser rígidos o flexibles.

- Rígidos: los más utilizados. Tienen la vaina y la óptica rígidas. Se encuentran disponibles con diferentes direcciones visuales: 0°, 12° y 30°, éste el más empleado. Los diámetros más habituales son 3mm la óptica y 4-4,5mm la vaina externa (Figura 8). También existen los minihisteroscopios: vaina externa de 2,5-3mm y los microhisteroscopios, con diámetro <2mm.

Pueden ser de distensión de flujo único o de flujo continuo. Los de flujo continuo disponen de dos canales independientes, uno de entrada y uno de salida para el medio de distensión líquido, realizando un lavado continuo de la cavidad que elimina la sangre, moco, detritus y burbujas, obteniendo una buena imagen.

- Flexibles: son muy bien tolerados, útiles en pacientes con úteros irregulares. No han demostrado mucha ventaja respecto a los rígidos y el precio es elevado.
- Semirígidos: son histeroscopios con fibra óptica de 1.9mm con vaina de flujo continuo desechable, con calibre global de 3,5mm. Es muy bien tolerado, aunque el campo de visión es limitado (óptica de 0°) y exige destreza histeroscópica. Su coste es mayor.

Los histeroscopios flexibles se asocian a menor dolor durante la HSC comparado con los rígidos. Sin embargo, los rígidos se asocian a mejor calidad de imagen, menos fallos en la realización, menor tiempo en el procedimiento y coste menor. No existe suficiente evidencia para recomendar un tipo u otro. La elección debe quedar a criterio del ginecólogo.

Las vainas del histeroscopia son:

- Interna: alberga el canal de entrada del medio de distensión y el canal de trabajo (generalmente entre 5 y 7 French).

- Externa: alberga el canal de drenaje del medio de distensión. Su calibre global oscila entre 3.5 y 5mm. Podemos mejorar el confort de la paciente trabajando sin la vaina externa, si el procedimiento lo permite.



Figura 8. Histeroscopia diagnóstica rígida

3.2.1.4  ptica

Es el telescopio de pequeño calibre, los más utilizados son de 2,7-3mm. Está compuesto por una serie de l ntillas colocadas para conseguir una visión adecuada. El extremo distal tiene una angulación (visión foroblicua) que puede oscilar entre 0, 12 y 30 . Las más utilizadas son las de 30  porque facilitan la exploración de los cuernos y cantos uterinos sin tener que mover el histeroscopia de un lado a otro.

En histeroscopia suele emplearse la escala de medida francesa french, para definir el calibre del canal de trabajo, 1 french (Fr) = 1,33mm. En el histeroscopia diagnóstica terapéutico el canal es de 5Fr.

3.2.1.5 Material operatorio

Podemos utilizar distintos elementos, todos insertados a través del canal de trabajo del histeroscopia diagnóstica.

- Mecánicos: tienen un diámetro de 2-3mm. Los más utilizados son pinzas de agarre, pinzas de biopsia o tijeras (Figuras 9, 10 y 11).

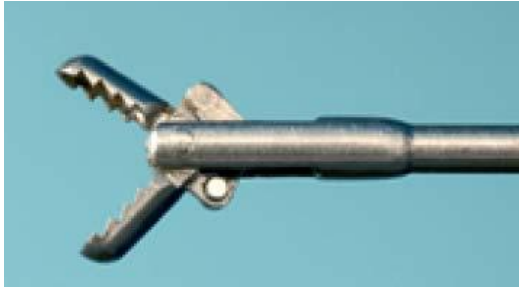


Figura 9. Pinzas de agarre



Figura 10. Pinzas de biopsia



Figura 11. Tijera

- Electroquirúrgicos: para realizar una histeroscopia quirúrgica podemos utilizar energía monopolar, bipolar o láser.

➤ Tipos de energía:

- Energía monopolar: es imprescindible el uso de la placa de retorno al generador. El medio de distensión debe ser sin electrolitos. En consulta habitualmente no suele emplearse.
- Energía bipolar: es la energía que se utiliza en histeroscopias quirúrgicas realizadas en consulta.

- Cirugía con láser: se necesita disponer de una fuente de neodimio (Nd:YAG) de 75W. La energía se transmite a través de una fibra de cuarzo recubierta de teflón. Se utilizan los histeroscopios que dispongan de una canal de trabajo de 5 Fr.

- Tipos de instrumental electroquirúrgico:
 - Micromorcelador: es un dispositivo de 35cm de longitud constituido por dos tubos de metal huecos, rígidos y desechables que se introducen uno dentro de otro y a su vez en un histeroscopia rígido. El material es extraído por aspiración y recogido para estudio histológico. Se pueden emplear de forma ambulatoria sin necesidad de dilatación cervical. No utiliza electrocoagulación por lo que no permite coagular los vasos sangrantes.

 - Sistema Versapoint®: es un generador electroquirúrgico bipolar coaxial que proporciona distintos modos operativos como corte, coagulación y modo blend, y un electrodo flexible de reducido calibre, 5 Fr, que puede ser introducido a través del canal de trabajo del histeroscopia diagnóstico.

 - Resectoscopia: puede ser de 7, 8 ó 9mm, este último el más utilizado. Se emplea en histeroscopias realizadas en quirófano, precisa anestesia, dilatación cervical y pinzamiento del cérvix. Puede utilizar energía monopolar o bipolar. Consta de estos elementos:
 - Óptica de 4mm, con visión de 0°, 12° y 30°, el más usado es el de 12°.
 - Electrodo conectado a una unidad electroquirúrgica (bisturí, asa, bola, rodillo) y el elemento de trabajo.
 - Vaina interna para la irrigación de la cavidad uterina con medio líquido.
 - Vaina externa para la extracción del líquido de irrigación.
 - Obturador.

3.2.2 MEDIOS DE DISTENSIÓN

Pueden ser gases (sólo para histeroscopias diagnósticas) y líquidos (para histeroscopias diagnósticas o quirúrgicas).

3.2.2.1 Gases: Dióxido de carbono, introducido por Linderman en 1972.

Gas inerte, seguro, incoloro, similar al aire, que ofrece buena visibilidad.

Es necesario un insuflador que dé un flujo y una presión de gas constante, sin exceder los límites máximos, para distender adecuadamente la cavidad.

El insuflador consta de indicador de gas consumido, indicador de presión intrauterina e indicador de flujo de CO₂ en mililitros/minutos (ml/min).

Los flujos utilizados en la práctica son de 25-60 ml/min y presiones de 50-100 milímetros de mercurio (mmHg).

No se debe exceder los 100 ml/min de flujo, ni los 200 mmHg de presión.

Actualmente, la utilización del gas está en desuso por las complicaciones, como la embolia gaseosa. Existe mayor riesgo cuando hay un sangrado abundante y se trabaja a presiones elevadas.

3.2.2.2 Líquidos: suelen ser de bajo peso molecular.

- Soluciones electrolíticas: salinas y fisiológicas. Las más utilizadas en histeroscopia diagnóstica, conductoras de la electricidad. Puede utilizarse cuando se emplea material eléctrico bipolar para cirugía ambulatoria (biopsias, pólipos, miomas). Al ser isotónico el riesgo de hiponatremia y disminución de la osmolaridad es muy bajo. Se puede realizar un lavado continuo de la cavidad uterina. Es el medio de distensión más recomendado por su bajo peso molecular, su contenido electrolítico, amplia disponibilidad, bajo coste y reabsorción fisiológica a través del peritoneo.
- Soluciones hipertónicas no electrolíticas (glicina y sorbitol/manitol): indicadas en histeroscopia quirúrgica por su bajo nivel de toxicidad, no conducción de la electricidad y buena visión endoscópica. Como desventaja

es que pueden provocar hipervolemia, hiponatremia o síndrome de intoxicación acuosa.

Los sistemas utilizados para controlar el flujo y la presión con la distensión líquida son:

- ❖ Caída por gravedad: elevando la bolsa a unos 90-100 cm sobre el periné de la paciente, se alcanza una presión de 85-100 mmHg.
- ❖ Manguito de presión: insufladores alrededor de la bolsa de líquido, producen una presión de unos 80 mmHg.
- ❖ Bomba eléctrica de succión-irrigación: el flujo empleado habitualmente es de 200 ml/min, la presión de salida de 75 mmHg y la presión de succión de 0,25 bares. Útil para mantener un campo visual claro y una dilatación constante de la cavidad uterina (Figura 12).

No debe trabajarse a presiones muy elevadas, por aumento de dolor y molestias en la paciente, y porque se produce la apertura de los ostium tubáricos, con el consiguiente paso de líquido a cavidad peritoneal y pérdida de presión intrauterina.



Figura 12. Bomba eléctrica de succión-irrigación

3.2.3 MEDIOS DE ESTERILIZACIÓN

- Esterilización química: sumergir los instrumentos en solución de glutaraldehído. En 20 minutos se desactivan virus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC).
- Esterilización en autoclave: las partes de plástico no pueden esterilizarse con este sistema. Son suficiente 20 minutos.
- Esterilización con gas: óxido de etileno. Tarda unas 72 horas.

3.3 ORGANIZACIÓN DE LA CONSULTA

La histeroscopia ambulatoria es una técnica que no precisa medicación ni anestesia y que reduce las molestias de la paciente a las mínimas posibles.

Su desarrollo actual ha permitido disminuir el coste y el riesgo que suponía una intervención bajo anestesia con ingreso hospitalario. Permite realizar polipectomías, resección de tabiques uterinos, miomectomías, esterilizaciones tubáricas, etc.

Para llevarla a cabo se necesita (Figura 13):

- Mesa operatoria: suele tener un cajón para recogida de suero fisiológico bajo el asiento. La paciente se coloca en posición ginecológica, dorsolitotomía baja.
- Torre de instrumentos con monitor, aparato de video, fuente de luz, bomba de irrigación y generador de corriente bipolar. Se suelen colocar en una estantería.
- Mesita accesoria: para colocación inicial de histeroscopio y del instrumento de biopsia o corte.

- Auxiliar o personal de enfermería.



Figura 13. Sala de histeroscopia

3.4 MÉTODO

Antes de iniciar la exploración se debe realizar una completa historia clínica, y una exploración ginecológica.

El momento más adecuado para realizarla, en pacientes en edad fértil, es la primera fase del ciclo, fase proliferativa, entre el sexto y el décimo día, porque disminuye el sangrado, el endometrio se encuentra más adelgazado y se evita realizar la prueba si existe riesgo de una gestación incipiente.

Con la paciente colocada en posición ginecológica iniciamos la prueba, introduciendo el extremo distal del histeroscopio en vagina, realizando una vaginoscopia y localizando el orificio cervical externo bajo visualización directa (Figura 14). La insuflación del medio

de distensión permite ir visualizando progresivamente el canal endocervical y alcanzar la cavidad uterina.



Figura 14. Canal endocervical

El momento más molesto es la entrada en el orificio cervical interno, siendo bien tolerado habitualmente.

Se observa una panorámica de la cavidad uterina (Figura 15), la mucosa endometrial (Figura 16) y ambos ostium (Figura 17), así como la presencia de alteraciones vasculares o formaciones como pólipos, miomas, septos o adherencias.



Figura 15. Cavidad uterina

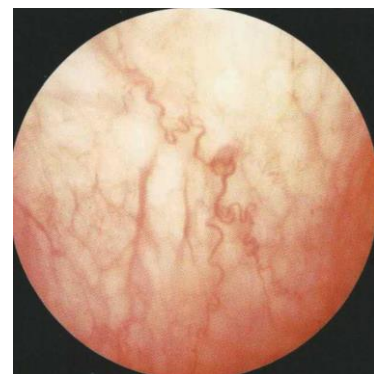


Figura 16. Mucosa endometrial



Figura 17. Ostium tubárico

3.5 INDICACIONES

Actualmente la histeroscopia es la única técnica que nos permite una visión directa del interior de la cavidad uterina. Cualquier patología de la misma representa una indicación para su realización.

Permite la visualización de canal cervical y cavidad uterina y el tratamiento de sus patologías, incluso en el mismo acto quirúrgico. Si no fuera posible en ese momento (por molestias en la paciente o patología de gran tamaño) se programaría una histeroscopia en quirófano con la posibilidad de anestesia.

Las indicaciones de la HSC en consulta han variado desde su inicio, bien por la aparición de estudios con un buen nivel de evidencia que han ajustado la recomendación de éstas o por la fabricación de dispositivos que han posibilitado nuevas aplicaciones, como la esterilización tubárica.

Las indicaciones son:

- Hemorragia uterina anormal: es la consulta más frecuente en ginecología y la indicación más frecuente en histeroscopia diagnóstica. El objetivo es descartar el adenocarcinoma de endometrio y/o hiperplasia endometriales. La mayoría de las hemorragias pueden ser diagnosticadas con biopsia

endometrial y ecografía, en las que a pesar de estas pruebas tengan un diagnóstico incierto la biopsia dirigida con histeroscopia es la prueba de elección.

- Resección/ablación endometrial. En pacientes con metrorragias que no responden a tratamiento médico.
- Valoración de patología intracavitaria benigna como pólipos o miomas submucosos-intramurales, sospechada por otras pruebas de imagen como ecografía, histerosalpingografía o histerosonografía. Permite confirmar o no la naturaleza de la lesión, localizarla, evaluar el endometrio y biopsiar o extirpar la lesión: poliopectomía, miomectomía o excisión de sinequias (78).
- Extracción de restos abortivos persistentes o placentarios. Seguimiento de enfermedad trofoblástica gestacional.
- Valoración de los cambios inducidos en el endometrio por el tamoxifeno: endometrio edematoso, vascularizado, con dilataciones quísticas y estructuras glandulo-quísticas con epitelio atrófico congestivo.
- Evaluación de malformaciones uterinas: la más frecuente el útero septo.
- Control tras cirugía histeroscópica.
- Localización y extracción de cuerpos extraños como dispositivos intrauterinos cuando no se visualizan los hilos a través del orificio cervical externo.
- Esterilización tubárica permanente, realizando inserción de dispositivos intratubáricos, que producen una fibrosis que obstruye el lumen de las trompas.
- Estudio de esterilidad o infertilidad:
 - En pacientes con sospecha de estenosis del canal cervical, permite la visualización del trayecto cervical y la liberación de adherencias o sinequias cervicales (79,80).

- En pacientes estériles en las que la HSG o la ecografía muestren alteraciones de la cavidad uterina, tanto para confirmar el diagnóstico como para tratar la patología encontrada.
- Previo a realizar un ciclo de Fecundación in Vitro para descartar patología intracavitaria que pueda alterar la implantación y/o el crecimiento del embrión.
- En pacientes con fallos de implantación, encontrándose patología en un porcentaje no despreciable de pacientes, como pequeños pólipos, adherencias o endometritis (Figuras 18,19 y 20) (25,81,82) .



Figura 18. Pólipo endometrial



Figura 19. Adherencias uterinas

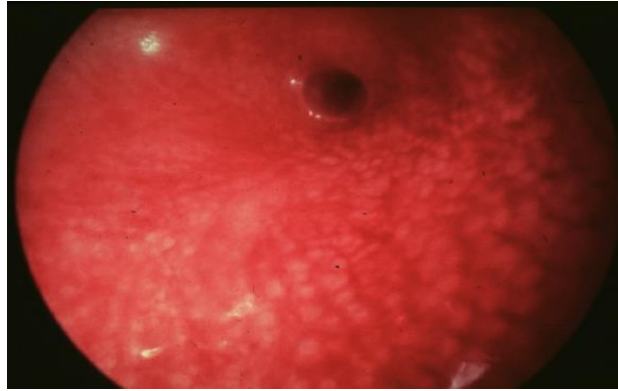


Figura 20. Endometritis

- Pacientes con abortos de repetición.
- Histeroembrioscopia en casos de gestación interrumpida, con posibilidad de realizar estudio citogenético del embrión.

3.6 CONTRAINDICACIONES

- Fase aguda de una infección pélvica. Por la posibilidad de una diseminación endometrial, tubárica o peritoneal.

La existencia de una leucorrea abundante deberá demorar la realización de la técnica (83).

- Sangrado uterino abundante en el momento de realizar la prueba, porque impide una visualización correcta.
- Cáncer cervical.
- Gestación evolutiva. Excepcionalmente para extracción de un dispositivo intrauterino (DIU) antes de la décima semana.
- Perforación uterina reciente.

3.7 COMPLICACIONES

El avance tecnológico en la endoscopia ginecológica ha hecho de la histeroscopia una técnica primaria en la práctica ginecológica, y ha pasado de ser un instrumento básicamente diagnóstico a permitir realizar intervenciones como miomectomías y ablaciones que pueden sustituir al legrado, e incluso a la histerectomía.

Un avance importante es la introducción de la energía bipolar en la histeroscopia permitiendo utilizar suero fisiológico como medio de distensión y disminuir las complicaciones.

Aunque en general se considera un procedimiento seguro si se realiza con la técnica y el instrumental adecuados, las complicaciones potenciales deben ser tenidas en cuenta y dependerán, en gran medida de las características propias de cada paciente.

Las complicaciones de la histeroscopia pueden aparecer durante la realización de la prueba, o aparecer en el transcurso de los días posteriores a la realización de la intervención (84).

3.7.1 COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS:

- Reflejo vasovagal: depende de la habilidad del histeroscopista y del diámetro del histeroscopio. Suele ocurrir cuando se dilata el orificio cervical interno, causando malestar, sensación de calor, sudoración, palidez, vómitos, hipotensión y bradicardia. Generalmente se resuelve sin medicación, colocando a la paciente en posición Trendelenburg, pero en ocasiones es preciso administrar oxígeno e incluso atropina.
- Traumatismo cervical: cuando es preciso realizar una dilatación cervical para inserción del resectoscopio, puede producirse un desgarro cervical. Habitualmente se resuelve con compresión de la zona, pero a veces se necesita aplicar nitrato de plata o suturar la zona de desgarro.

- Perforación uterina: se puede realizar al dilatar con tallos de Hegar, con el histeroscopia o con la energía empleada en la histeroscopia quirúrgica. El lugar más frecuente es el fondo uterino. Las perforaciones simples se tratan de forma conservadora, con un periodo de observación y antibioterapia. Las complejas pueden asociar lesiones en órganos vecinos, lo que obliga a realizar una laparotomía o laparoscopia para su resolución (85,86). En las perforaciones eléctricas, es importante el diagnóstico intraoperatorio, ya que los síntomas de peritonitis pueden hacerse evidentes varios días después, apareciendo dolor, fiebre y/o leucocitosis.
- Hemorragia: puede ser del cuello o por una perforación uterina. El sangrado de la cavidad en el transcurso de la intervención suelen solucionarse con la electrocoagulación del vaso sangrante. Si no se soluciona se debe interrumpir el procedimiento y realizar un taponamiento de la cavidad. En raras ocasiones en necesario una histerectomía.
- Asociadas al medio de distensión:

- Distensión con gas: CO₂:

La embolia gaseosa es la más grave, aunque muy rara, relacionada con el empleo de flujos y presiones superiores a las indicadas. La clínica sería palidez de piel y mucosas, cianosis, pulso irregular, bradicardia. El tratamiento requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI).

Otra complicación es el paso de gas a la cavidad peritoneal, produciendo irritación frénica, omalgia, dolor abdominal y precordial. Suele ceder espontáneamente.

- Distensión con medio líquido:

- Suero salino o suero fisiológico: en general su tolerabilidad es excelente, el más destacado es la intoxicación acuosa, sobre todo en pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal, o en casos de apertura masiva de boquillas vasculares como ocurre en miomectomías o septoplastias.

- Solución de glicina al 1,5%: la glicina es un aminoácido, su absorción masiva puede producir hiponatremia dilucional, edema cerebral, hipertensión brusca y colapso circulatorio, con fracaso renal y edema agudo de pulmón. También produce un cuadro neurológico con somnolencia, convulsiones, lesión cerebral incluso la muerte. La glicina se cataboliza a ácido glicólico y amonio produciendo midriasis, visión borrosa, incluso ceguera y encefalopatía.

El tratamiento de todas estas complicaciones requiere ingreso en UCI.

Los efectos secundarios pueden aparecer cuando el organismo absorbe una cantidad de glicina superior a 1300 ml, por eso debe evitarse realizando un balance cuidadoso del volumen de líquidos, suspendiendo la operación cuando el volumen retenido supere los 1000 ml.

En general, las complicaciones asociadas al medio de distensión se pueden evitar:

- Identificando las pacientes de riesgo según el tipo de intervención.
- Disminuyendo al máximo el tiempo de la intervención, no sobrepasando una hora.
- Evitando el empleo de presiones altas.
- Suspender en caso de perforación uterina.
- Realizar un control minucioso del balance de líquidos y realizar un ionograma de control en caso de duda.

3.7.2 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS:

- Infección pélvica: es rara, del 0.2 al 1%. Puede evitarse realizando profilaxis antibiótica en pacientes de riesgo como pacientes con historia previa de enfermedad inflamatoria pélvica o casos con tejido necrótico residual intracavitario. Se caracteriza por fiebre y dolor pélvico.
- Formación de adherencias: es más frecuente cuando se realiza una adhesiolisis, resección de un tabique, o miomectomía múltiple.

- Hematometra: si se produce una sinequia a nivel de cérvix, en la mayoría de los casos, tras una ablación endometrial, siendo extremadamente raro.

4 FECUNDACIÓN IN VITRO

La fecundación in vitro es un tratamiento de reproducción asistida que consiste en la fecundación del ovocito en condiciones de cultivo in vitro, previa obtención y preparación de los gametos, para posteriormente transferir los embriones a la cavidad uterina. En la FIV convencional cada ovocito maduro se incuba con un número determinado de espermatozoides móviles durante unas horas y se valora si se ha producido la fecundación. En la ICSI se inyecta un espermatozoide móvil, de morfología normal, una vez inmovilizado, en el citoplasma de un ovocito en metafase II sin signos de degeneración, por micromanipulación.

En las técnicas de reproducción asistida es necesario realizar una hiperestimulación ovárica controlada con el fin de generar múltiples ovocitos en un determinado ciclo, intentando asegurar así el éxito del proceso. En los últimos años, este concepto de intentar alcanzar el mayor número de ovocitos posibles ha sido sustituido por el de conseguir una cohorte de embriones de buena calidad (87).

Actualmente se acepta la relevancia e implicación de la calidad ovocitaria en los resultados de las técnicas de reproducción asistida. A pesar de la maduración ovocitaria nuclear, no todos los ovocitos son fecundados, por lo que deben existir otros factores implicados.

Los parámetros más utilizados para monitorizar el desarrollo folicular y la maduración ovocitaria durante el ciclo de tratamiento de reproducción asistida han sido la concentración del estradiol sérico y el tamaño folicular mediante control ecográfico (88,89).

4.1 HISTORIA

La infertilidad afecta al 12-15% de las parejas de todo el mundo. Desde el primer tratamiento de reproducción asistida exitoso en 1978 realizado por Steptoe y Edwards, el uso de estas técnicas se ha incrementado de modo exponencial y actualmente suponen el 1-3 % de los nacimientos anuales (90). La primera fecundación in vitro se llevó a cabo en un ciclo natural espontáneo, pero pronto fue sustituido por protocolos de estimulación ovárica (91) en un intento de optimizar los resultados obteniendo más folículos por ciclo y realizando una selección de embriones a transferir (92).

4.2 INDICACIONES

La FIV inicialmente se desarrolló para el tratamiento de la esterilidad tubárica severa, pero actualmente se realiza en otras indicaciones:

- Factor tubárico.
- Endometriosis moderada- severa.
- Fallo de inseminación artificial (IA).
- Esterilidad de origen masculino, con recuento de espermatozoides móviles (REM) <3-4 millones.
- Esterilidad de origen desconocido.
- Alta respuesta en ciclos de IA.
- Fallo ovárico y disminución de la reserva ovárica.
- Criopreservación de ovocitos en pacientes oncológicas o patología médica.
- Preservación de la fertilidad.

4.3 FACTORES PRONÓSTICO

Para predecir la respuesta ovárica de cada paciente a la medicación y la dosis de ésta que debe emplearse se han utilizado marcadores clínicos, endocrinos, ecográficos y genéticos (93).

La edad de la mujer es el indicador pronóstico aislado más importante, observándose una disminución a partir de los 35 años, más marcada a partir de los 37-38 años, del número de ovocitos recuperados, embriones generados, tasa de gestación, implantación y recién nacido vivo (94).

Otro de los principales indicadores es la reserva ovárica, si bien hasta el momento ninguna de las pruebas disponibles parece ser superior a la valoración de la respuesta ovárica en un ciclo de FIV (95). Entre los marcadores de reserva ovárica la combinación de determinación de hormona antimulleriana (AMH) y recuento ecográfico de folículos antrales (RFA) parece ser lo más eficaz (96).

4.4 FASES

4.4.1 ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Habitualmente se realizan ciclos estimulados, porque las tasas de éxito son superiores a las obtenidas en ciclos naturales y permiten seleccionar los embriones a transferir y criopreservar los restantes.

Existen diversas pautas de estimulación, cada una con sus ventajas e indicaciones, seleccionando ésta y la dosis en función de la edad de la mujer, la reserva ovárica, el índice de masa corporal y la respuesta a estimulaciones previas.

La tendencia actual es realizar estimulaciones suaves, ya que permiten obtener ovocitos de mejor calidad, un número mayor de embriones euploides y una mejoría en la tasa de implantación.

Para realizar la hiperestimulación ovárica controlada se utilizan gonadotropinas, que pueden ser recombinantes (Hormona folículo estimulante (FSH), Hormona luteinizante (LH), corifolitropina alfa) o urinarias altamente purificadas (hormona menopáusica humana (hMG) o FSH). Otros fármacos utilizados en ocasiones son el citrato de clomifeno y el letrozol en casos seleccionados con protocolos especiales.

Además se utilizan análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), agonistas o antagonistas, para inhibir el pico de LH endógena que puede desencadenar una ovulación espontánea que obligue a la cancelación del ciclo.

- Análogos agonistas: su efecto inicial consiste en la liberación de FSH y LH de la hipófisis, efecto flare up, seguido por una desensibilización de los receptores, con ausencia de secreción de FSH y LH.

Los más empleados son triptorelina y nafarelina. También existe leuprorelina.

Existen diversos protocolos: largo, corto, ultracorto. El largo es el convencional, iniciando su administración el día 21 ciclo previo, tras la menstruación se comprueba el estado basal de los ovarios mediante ecografía y/o determinación sérica de estradiol, y se inicia la estimulación con gonadotropinas. Habitualmente su dosis se reduce a la mitad a partir del inicio de la administración de éstas.

- Análogos antagonistas: actúan de forma competitiva, uniéndose al receptor, bloqueándolo y produciendo una supresión hipofisaria profunda e inmediata, por ello se administran en el transcurso de la estimulación ovárica.

Se emplean Cetrorelix y Ganirelix.

Se emplea en protocolo de dosis única o dosis múltiple, siendo éste el habitual, a partir del sexto día de estimulación o cuando el folículo mayor ha alcanzado 14 mm de diámetro.

La tasa de recién nacido vivo no es significativamente diferente utilizando análogos agonistas o antagonistas (97–99).

Actualmente el empleo de antagonistas ha ido aumentando debido a:

- La eliminación del efecto flare up.
- Menor duración del ciclo de tratamiento.
- Necesidad de menor dosis de gonadotropinas y menor coste.
- Posibilidad de inducir la ovulación con agonista de GnRH (en caso de riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, o ciclo de donación de ovocitos).

4.4.2 DESENCADENANTES DE LA OVULACIÓN

- Gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante o urinaria.
- Agonista de GnRH.

El momento de desencadenar la ovulación está indicado cuando el diámetro medio folicular es de 17 a 20 mm.

4.4.3 PUNCIÓN FOLICULAR

Descrita por primera vez en 1985, la aspiración folicular se realizaba por vía abdominal; actualmente la técnica de elección para la captación de los ovocitos, por su eficacia y por sus escasas complicaciones es realizarla guiada por ecografía transvaginal .

Debe ser programada alrededor de 36 horas después de la administración de la dosis de hCG o de análogo de GnRH. para desencadenar la maduración final ovocitaria.

Habitualmente se utiliza anestesia general, consistente en una sedación sin intubación.

- La preparación de la paciente consiste en:
 - Ayunas.
 - Vejiga vacía.
 - Posición ginecológica.

- Asepsia del campo con lavado vaginal con suero fisiológico para evitar el efecto deletéreo de los antisépticos sobre los ovocitos.
- El material necesario:
 - Ecógrafo con sonda vaginal.
 - Bloque térmico: regulado a 37°C, en el que se colocan los tubos de aspiración, para que el líquido folicular mantenga su temperatura hasta ser procesado en el laboratorio.
 - Bomba de vacío de regulación continua. Va conectada un tubo de poliestireno por medio de un catéter de teflón de 50 cm adaptado a una cánula que acaba en un tapón de silicona que cierra el tubo. Otra cánula insertada en el tapón conecta otro tubo flexible de teflón con la aguja de la punción.
 - Aguja de punción: longitud aproximada de 30 cm y 18G con bisel de 60°, es rígida y acoplada al transductor por medio de una guía de punción.

El extremo de la aguja está dotado de características que aumentan su ecogenicidad, para localizarla en todo momento y que el procedimiento sea lo más seguro.
- La técnica (Figura 21):
 - En el extremo de la sonda vaginal se aplica un gel que favorece la transmisión de ultrasonidos, se introduce la sonda en la vagina cubierta con una funda estéril y con la guía ya acoplada.
 - Se localiza útero, ovarios y vasos pélvicos, localizado el ovario más accesible se introduce la aguja sobre la guía y se punciona a través de fondo de saco vaginal.
 - Se pincha primero el folículo más cercano a la aguja.

- Se aplica el vacío una vez dentro del folículo, el operador dispone de un pedal para aplicar el vacío.
- Pinchar sucesivamente el resto de los folículos del ovario.
- Extraer la aguja y proceder a puncionar el otro ovario.
- Es aconsejable realizar una única punción en cada ovario para reducir el riesgo de hemorragia.
- Finalizada la punción se debe observar a la paciente durante unas horas.

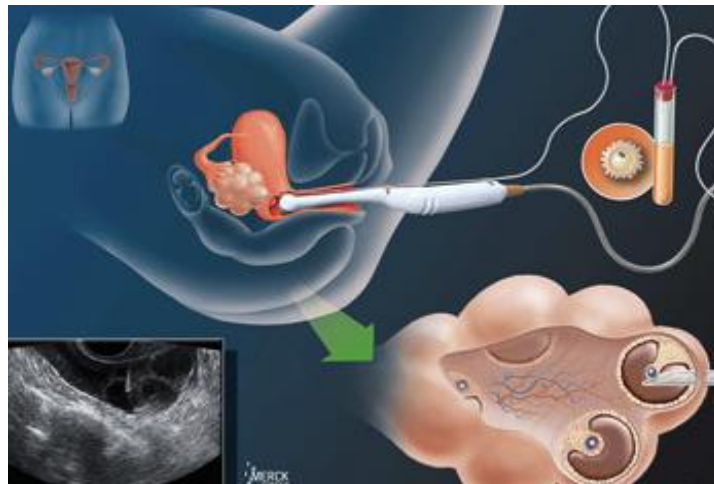


Figura 21. Punción folicular ecoguiada

- Complicaciones:
 - Hemorragia: es la más frecuente. La hemorragia intraperitoneal requiere en algunos casos la realización de una laparoscopia.
 - Infección: el uso sistemático de antibioterapia no ha demostrado disminuir su probabilidad. Sí se administra en caso de punción accidental de quistes endometriósicos.
 - Dolor: se puede utilizar analgésicos intra y postoperatorios.

- Torsión de ovario: es muy raro, el cuadro clínico es un abdomen agudo, que precisaría una detorsión laparoscópica para su resolución.

4.4.4 CALIDAD OVOCITARIA

Para obtener embriones de buena calidad que puedan ser transferidos aumentando las posibilidades de embarazo, es necesario obtener, tanto un número adecuado de ovocitos como ovocitos de buena calidad, con un adecuado estado de maduración de los mismos.

En un contexto clínico, la selección de ovocitos y embriones de buena calidad es la clave para mejorar los resultados de las técnicas de reproducción asistida (100).

Es incuestionable la importancia del ovocito en el desarrollo adecuado del embrión antes, durante y tras el proceso de implantación. Así al hablar de calidad embrionaria, se puede hacer extensivo a calidad ovocitaria. Aunque el papel del espermatozoide es cada vez más evidente, tanto en la calidad como en la viabilidad del embrión, la calidad ovocitaria ocupa un papel relevante (101).

En comparación con los ciclos naturales, los ciclos de estimulación ovárica en FIV pueden forzar la producción de ovocitos desde folículos que no han alcanzado su maduración óptima, por lo que podrían dar lugar a ovocitos que no son completamente competentes (102,103).

La maduración ovocitaria es un complicado proceso que incluye la reiniciación y cierre de la primera división meiótica, con la progresión subsiguiente a metafase II, mientras que se produce la preparación del citoplasma ovocitario. El proceso de maduración ovocitaria incluye cambios tanto a nivel citoplásmico como a nivel nuclear, que no siempre son sincrónicos ni se desarrollan con el mismo grado de maduración. Las competencias nuclear y citoplásmica deberán coordinarse de modo apropiado para alcanzar una afinada viabilidad ovocitaria.

Mientras que la maduración nuclear ovocitaria es fácilmente identificable por la aparición del primer corpúsculo polar, la maduración citoplásmica conlleva mayor dificultad de medición (100).

Los ovocitos recuperados en metafase I en la punción folicular que alcanzan la maduración en el momento de la ICSI presentan menores tasas de fecundación e implantación al compararlos con ovocitos recuperados en metafase II. La persistencia de características citoplásmicas inmaduras en algunos ovocitos en metafase II podría ser la razón para el fallo de fecundación.

Los parámetros morfológicos evaluados por la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) en el estudio de maduración ovocitaria incluyen alteraciones morfológicas citoplasmáticas, extracitoplasmáticas y relativas al complejo cúmulo corona radiata-ovocito. Basado en los datos publicados son las alteraciones citoplásmicas severas, como acumulaciones de retículo endoplásmico liso, la acumulación de organelas/granulosidad severa centralizada y la vacuolización excesiva las que más podrían perjudicar el desarrollo embrionario y su potencial implantatorio. Por lo tanto, son estas alteraciones las que habrá que tener en cuenta a la hora de establecer diferencias entre embriones de la misma calidad morfológica (104).

En los tratamientos de reproducción asistida, la administración de hGG, que mimetiza el pico endógeno de LH, es el evento final que determina la madurez folicular y el desarrollo de la competencia ovocitaria. El momento de administración está guiado por el tamaño del folículo dominante o de la cohorte de folículos dominantes. El grupo folicular de 18-21mm es el que presenta mejores tasas de madurez ovocitaria, capacidad de fecundación y una mejor base para el desarrollo de embriones de alta calidad. Hay datos que apoyan que el punto de corte más bajo que refleja maduración folicular/ovocitaria es de 14 mm (105).

4.4.5 CALIDAD EMBRIONARIA

El método más habitual para valorar la calidad embrionaria es la utilización de parámetros morfológicos (106,107). La valoración morfológica en los estadios de día +2 y día +3 ha constituido tradicionalmente la base de la determinación de la calidad embrionaria.

Los parámetros evaluables son: el número celular (Figura 22) y el ritmo de división (Figura 23), el porcentaje y tipo de fragmentación celular, la similitud en el tamaño de los blastómeros y su contorno, la visualización de los núcleos y el grado de multinucleación, la presencia o ausencia de anillo acitoplásmico en día +3, la presencia de vacuolas y las alteraciones en la zona pelúcida.

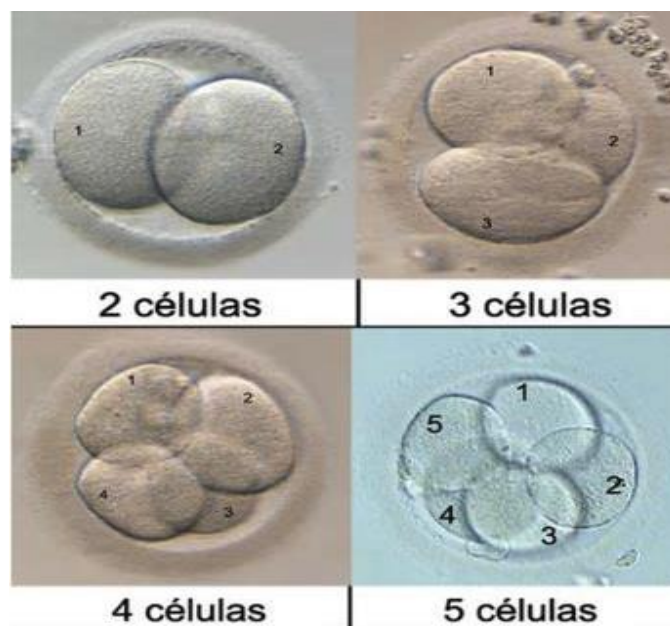


Figura 22. Número de células del embrión

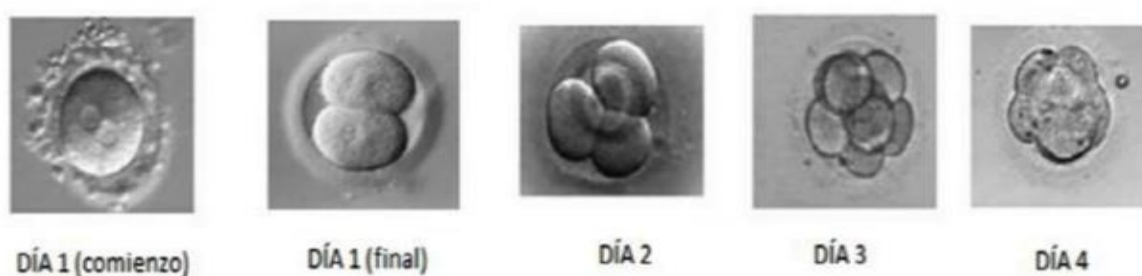


Figura 23. Ritmo de división embrionaria

Se han establecido 4 categorías en función del potencial implantatorio esperado, clasificación ASEBIR (108), (Figura 24):

- Categoría A: embrión de óptima calidad con máxima capacidad de implantación.
- Categoría B: embrión de buena calidad con elevada capacidad de implantación.
- Categoría C: embrión de regular calidad con media probabilidad de implantación.
- Categoría D: embrión de mala calidad con baja probabilidad de implantación.

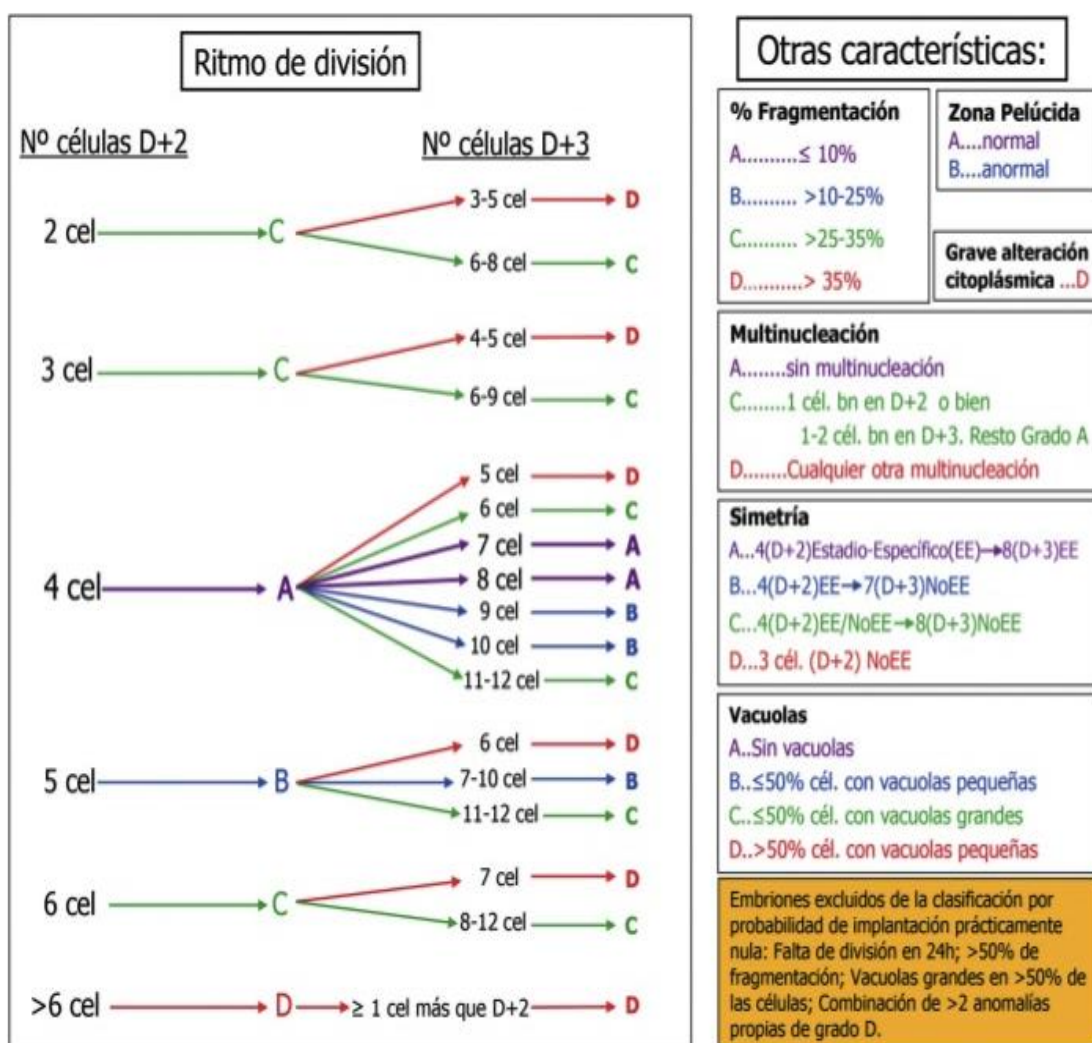


Figura 24. Clasificación de calidad embrionaria en D+2 y D+3 según criterios ASEBIR

4.4.6 TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Se realiza por vía vaginal, de la manera más atraumática posible (Figura 25).

Se utilizan cánulas blandas, si es posible, para reducir el riesgo de lesión endocervical y endometrial.

Se realiza en quirófano, sin anestesia:

- Se coloca a la paciente en posición ginecológica.
- Se introduce el espéculo para visualizar el cérvix y se lava con suero fisiológico.
- Se inserta la cánula de transferencia, con los embriones: 1, 2 ó 3 individualizando cada caso, a través del cuello del útero, para depositarlos en la cavidad uterina. Se pueden transferir en día +2, día +3 o en blastocisto.
- El embriólogo comprueba que no quedan embriones en la cánula.

El apoyo de la fase lútea se realiza con progesterona, , micronizada por vía vaginal (400mg/d), subcutánea o progesterona oleosa intramuscular, iniciándose desde el día de la punción folicular.

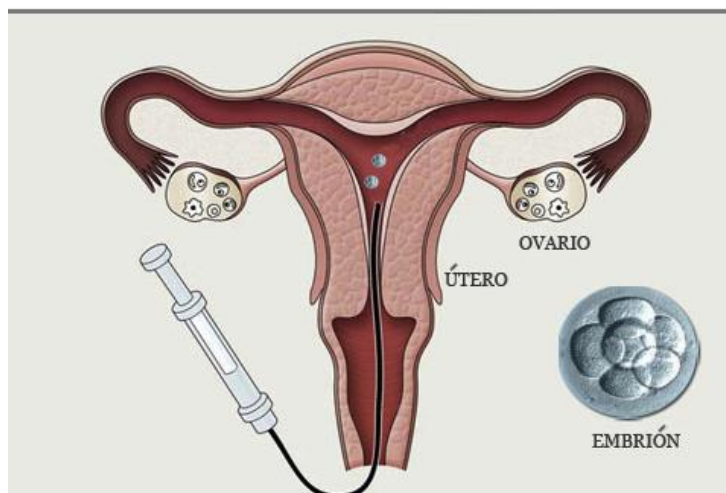


Figura 25. Transferencia embrionaria

4.4.7 CRIOPRESERVACIÓN

El resto de embriones viables se criopreservan, bien con congelación lenta o con vitrificación, para realizar posteriores transferencias tras la descongelación de los mismos.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La posibilidad de realizar histeroscopia a todas las pacientes previamente a iniciar un ciclo de FIV podría incrementar la tasa de éxito de esta técnica de reproducción asistida, sobre todo en aquellas pacientes en las que el estudio ecográfico sugiere ausencia de lesiones, debido a que es la única prueba que permite la visualización directa de la cavidad uterina.

La evaluación histeroscópica del útero previa a la FIV puede mejorar los resultados porque detecta alteraciones como endometritis crónica, metaplasia ósea, pequeños pólipos endometriales y miomas, que dificultarían la implantación del embrión, y que con otras técnicas diagnósticas no podrían ser detectadas.

Estas ventajas unidas a condiciones favorables que rodean al procedimiento, técnica sencilla, se realiza en consulta sin anestesia, con mínima morbilidad, lo sitúan en posición privilegiada para utilizarlo como método de elección para la valoración y estudio del canal endocervical y la cavidad uterina.

1. HIPÓTESIS

La hipótesis del estudio se plantea como:

La realización de histeroscopia previa a un ciclo de FIV mejora las tasas de gestación bioquímica, clínica y embarazo evolutivo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es conocer si existen diferencias en el porcentaje de gestación bioquímica, clínica y evolutiva tras un ciclo de FIV en pacientes sometidas a histeroscopia previa comparado con las pacientes a las que no se les realizó.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios se proponen:

- Evaluar el canal endocervical y la cavidad uterina, y analizar el porcentaje de patología hallada en la histeroscopia .
- Evaluar el impacto del tratamiento de la patología diagnosticada durante la exploración histeroscópica en la tasa de gestación clínica y evolutiva.
- Valorar la tolerancia y tasa de complicaciones de la histeroscopia diagnóstica previa a la realización de un ciclo de FIV.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO. SUJETOS

Se incluyeron en el estudio, desde septiembre de 2014 a diciembre de 2015, un total de 75 pacientes que estaban siendo estudiadas y tratadas por esterilidad en las consultas del Hospital Universitario La Paz, que iban a iniciar el primer o segundo ciclo de FIV/ICSI.

De las 75 pacientes, 35 fueron aleatorizadas y asignadas a realizar histeroscopia previa a iniciar un ciclo de FIV/ICSI y 40 a realizar el ciclo directamente.

De las 75 pacientes incluídas, 7 salieron del estudio, 4 del grupo de HSC y 3 del grupo de FIV directa.

Los motivos para salir del estudio de las pacientes del grupo de HSC fueron:

- Por conseguir gestación espontánea mientras esperaba a realizar el ciclo.
- Por deseo de revocar el consentimiento y no participar en el estudio.
- Por transformarse el ciclo en inseminación artificial conyugal por baja respuesta.
- Por cancelación del ciclo por no obtener respuesta tras la estimulación ovárica.

Los motivos para salir del estudio de las pacientes del grupo de FIV directa fueron:

- Por cancelación del ciclo por síndrome de hiperestimulación ovárica grave.
- Por cancelación de transferencia por no obtener embriones.
- Por aumento de peso y no cumplir los criterios de inclusión para el valor de índice de masa corporal.

En total se analizaron 31 pacientes con HSC y 37 sin HSC.

1.1 CRITERIOS INCLUSIÓN:

- Mujeres con esterilidad / infertilidad primaria.

- Mujeres que se disponen a iniciar un ciclo de FIV/ICSI con óvulos propios.
- Edad mayor o igual a 18 años y menor o igual a 40 años.
- Mujeres en las que se va a desarrollar un desarrollo folicular múltiple con un protocolo corto con antagonistas o largo con agonistas, y dosis de inicio de gonadotropinas según criterio clínico.

A todas se les explicó el procedimiento y se obtuvo su consentimiento informado de forma verbal y escrita.

1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Reserva de ovario: Hormona antimulleriana <0.5 ng/dl ó Recuento folículos antrales <5 entre ambos ovarios. Útero polimiomatoso: presencia de > 2 miomas >4cm o que deformen cavidad uterina.
- Malformaciones uterinas.
- Índice de masa corporal (IMC) <18 o >30.
- Síndrome ovario poliquístico: según criterios ESRHE/Rotterdam 2003.
- Endometriosis moderada-severa.
- Antecedentes o presencia de enfermedad inflamatoria pélvica.
- Hidrosálpinx no extirpado u ocluido.
- Hiperprolactinemia, definida como niveles de prolactina superiores a 50 ng/ml.
- Antecedente de diagnóstico de hiperplasia endometrial.

- Factor masculino severo: oligoastenoteratozoospermia severa con un recuento de espermatozoides móviles (REM) < 100.000 espermatozoides/ml.
- Imposibilidad de aplicar los tratamientos previstos por el estudio en los términos establecidos por el protocolo.
- Contraindicación para el uso de alguno de los tratamientos previstos en el estudio.

2. DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado (1:1), con grupos paralelos, y abierto. Cada paciente será asignada a un grupo:

- grupo 1: se les realiza la histeroscopia en el ciclo previo a la Fecundación in Vitro.
- grupo 2: no se realiza histeroscopia previa a ciclo de FIV, se hace el ciclo directamente.

3. METODO

Inclusión de la paciente en el estudio.

Se plantea la inclusión en el estudio a aquellas mujeres que inicien un ciclo de Reproducción Asistida con técnicas de FIV con óvulos propios y que cumplan los criterios de selección. Para comprobar su participación:

- Se realiza anamnesis. Cálculo de IMC.

- Solicitud de analítica preoperatoria, determinaciones hormonales en 3er día de ciclo menstrual (AMH, FSH, LH, Prolactina). Serologías a ambos miembros de la pareja para VIH, VHC, VHB y sífilis.
- Solicitud de seminograma.
- Ecografía ginecológica.
- Prueba de transferencia embrionaria.
- Se entrega Consentimiento informado. Cuando acepta participar en el estudio, firma el Consentimiento Informado.
- Se hace una asignación aleatoria de las pacientes a los dos grupos de tratamiento para evitar sesgos de asignación, para aumentar la probabilidad de que las características conocidas y desconocidas de los pacientes (Ej. características demográficas y basales) se distribuyan de forma equilibrada entre los grupos de tratamiento y para aumentar la validez de las comparaciones estadísticas entre los grupos de tratamiento. Los pacientes son asignados a un grupo de tratamiento siguiendo un esquema de aleatorización generado por ordenador, en una proporción 1:1 a cada grupo y preparado por la Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz antes del comienzo del estudio.
- A las pacientes que se le asigna la realización de la histeroscopia, se efectuará la histeroscopia diagnóstica en el ciclo menstrual anterior al ciclo de tratamiento, en fase proliferativa.

3.1 HISTEROSCOPIA

Se realiza de manera ambulatoria empleando un histeroscopio de 4,5 mm conectado a un sistema de suero salino, para controlar el flujo y la presión se emplea una bomba de succión-irrigación y de así se consigue distender la cavidad uterina. Inicialmente se realiza una vaginoscopia, se visualiza el cérvix y se introduce el histeroscopio por el orificio cervical externo (OCE), avanzando hacia el orificio cervical interno (OCI) por el

canal cervical, valorando su trayecto; se atraviesa el OCI entrando en la cavidad uterina. Se realiza una inspección de la cavidad uterina y de los ostium tubáricos. Si se identifica alguna formación, la histeroscopia diagnóstica se convierte en terapéutica en el mismo acto, insertando pequeños instrumentos como pinzas, tijera, electrodo bipolar, a través del canal de trabajo del histeroscopio, y se intenta extirpar y remitir la muestra a anatomía patológica para ser analizada.

3.2 TÉCNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Las pacientes llevan a cabo la técnica de reproducción siguiendo los protocolos de estimulación hormonal, tratamiento analíticos o de seguimiento clínico habituales, sin que se vean modificados por este estudio.

3.2.1 ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Se inicia en protocolo corto con antagonistas de GnRH, cetrorelix ó ganirelix 0.25 mg, administrado desde el 6º día de estimulación o medida folicular de 14mm, o en protocolo largo con agonistas, iniciado en fase lútea de ciclo previo, triptorelina, a dosis diarias de 0.1-0,05mg, iniciando la administración de gonadotropinas en ambos casos, tras comprobar el frenaje ovárico con ecografía transvaginal (ausencia de folículos > 10mm de diámetro), en caso de protocolo de antagonistas y añadiendo los niveles de estradiol sérico (E2) <30pg/dl en caso de protocolo con agonistas. Las dosis empleadas de gonadotropinas, FSHr y/o hMGhp, fueron según criterio médico, de acuerdo a una base individual de respuesta ovárica.

Se realiza valoración del desarrollo folicular mediante controles seriados ecográficos transvaginales y analíticos con determinación de los niveles de E2. Cuando se observó el desarrollo de al menos 3 folículos >17mm, en asociación con niveles séricos de estradiol consistentes, se desencadenó ovulación con gonadotropina coriónica humana recombinante (hCGr), 250 microgramos.

Como características del ciclo de estimulación, se evaluaron los días de administración de antagonistas de GnRH y los días de estimulación ovárica, la

dosis de gonadotropinas empleadas y el pico de estradiol previo a la administración de hCGr, así como los niveles de progesterona sérica previa a administrar hCGr

3.3.2 PUNCIÓN FOLICULAR

A las 36 horas tras la administración de hCGr se realizó de forma ecoguiada y bajo sedación, con el objetivo de aspirar los ovocitos contenidos en los folículos. Para la punción se requirió además de un ecógrafo con sonda vaginal y una aguja de punción fijada al transductor por medio de una guía de punción, una bomba de vacío de regulación continua y un bloque térmico. El bloque térmico donde se colocan los tubos de aspiración estuvo regulado a 37°C. El líquido folicular se depositó en un tubo cónico estéril de 15ml y se traspasa a placas de petri, y se identifica la existencia de ovocitos, realizándose el cultivo posterior individual de los mismos.

3.2.3 RECUPERACIÓN ESPERMÁTICA

Las muestras de semen se obtuvieron por masturbación con 2-5 días de abstinencia. Según las características de la muestra se seleccionó la técnica para la capacitación espermática, empleando como método de elección swim-up, y recurriendo a gradientes de densidad en casos de viscosidad aumentada, cifras superiores a un millón de leucocitos/ml, astenozoospermia moderada o concentración de espermatozoides inferior a 5 millones/ml.

3.2.4 OVOCITO

Los ovocitos se separaron de los cúmulos celulares (cúmulos oophorus y células de la corona radiata) que los rodean y se evaluó la maduración meiótica.

Se clasificaron los ovocitos en maduros, inmaduros, degenerados y en vesícula germinal (Figura 26).

- Los ovocitos maduros nuclearmente son ovocitos en metafase II; ovocitos en estado preovulatorio que se encuentran en el estadio de metafase de la segunda división meiótica y en los que se observa claramente el corpúsculo polar.
- Los ovocitos inmaduros son ovocitos en metafase I; son ovocitos que se encuentran en estadio de metafase de la primera división meiótica. No se ha extruído todavía el primer corpúsculo polar.
- Vesícula germinal: ovocitos oscuros que se encuentran en la profase de la primera división meiótica y en los que se identifica claramente un núcleo en dictiotene llamado vesícula germinal.
- Atrésicos o degenerados: ovocitos deformes, oscuros y sin membrana citoplásmica claramente definida.

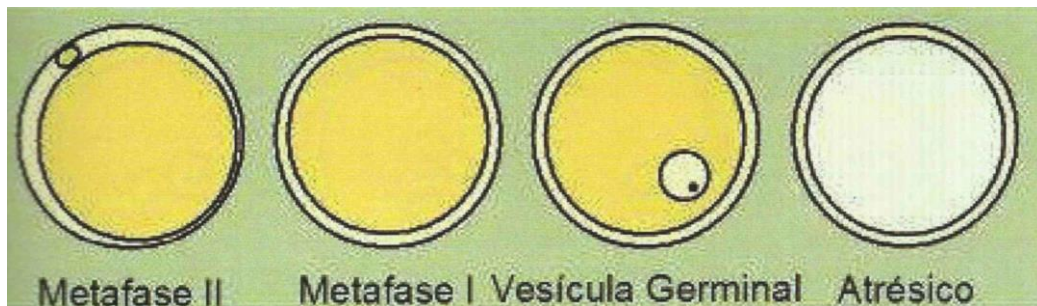


Figura 26. Clasificación ovocitaria

Se seleccionaron los ovocitos maduros; los inmaduros o en estado de vesícula germinal y los atrésicos o degenerados fueron rechazados.

El biólogo clasificó la calidad ovocitaria en 5 grupos, según criterios morfológicos nucleares y citoplasmáticos: muy buena: ovocitos en metafase II con un citoplasma claro y homogéneo, granulosidad moderada e inexistencia de inclusiones, característica idóneas. Se fue descendiendo en la clasificación a buena, no destacable y mala calidad ovocitaria a medida que se perdieron dichas cualidades, clasificando como muy mala calidad al ovocito que presentó

acumulaciones del retículo liso endoplasmático, granulosidad severa centralizada y vacualización excesiva.

3.2.5 VALORACIÓN DE LA FECUNDACIÓN

Posteriormente se ponen en contacto los ovocitos con los espermatozoides para que se pueda producir el proceso de fecundación de los ovocitos para obtener embriones. Con FIV convencional o/y con ICSI, según cada caso.

- FIV: entre 4 y 6 horas tras la punción folicular se inseminaron los ovocitos. Cada ovocito se incubó con 50.000-250.000 espermatozoides móviles durante 17-20 horas (Figura 27). Transcurrido este periodo, se evaluaron los ovocitos en busca de signos de fecundación.

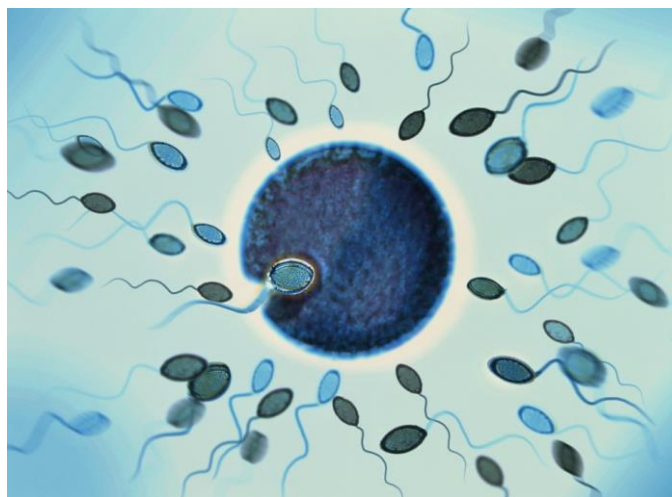


Figura 27. Fecundación in vitro convencional

- ICSI: técnica de reproducción asistida mediante la que se inyectó por micromanipulación, un único espermatozoide móvil, de morfología normal, una vez inmovilizado, en el citoplasma de un ovocito en metafase II sin signos de degeneración, previamente decumulado y orientado (Figura 28). La microinyección se realizó entre 30 minutos y 6 horas máximo tras la punción.

Los dos pasos más importantes son la inmovilización de espermatozoide y la rotura del oolema. Para inmovilizar al espermatozoide se colocó en una gota de medio de cultivo denominado polivinilpirrolidona (PVP). Una vez colocado el ovocito en la pipeta de holding, por aplicación de una pequeña presión negativa a modo de ventosa y elegido el sitio de punción, se colocó el espermatozoide en la punta de la pipeta de ICSI y se procedió a la rotura del oolema. Se atravesó la zona pelúcida empujando la membrana plasmática hasta formar un canal citoplasmático que evite la expulsión del espermatozoide. Después por presión o aspiración, se rompió la membrana plasmática.



Figura 28. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

La fecundación se consideró normal por la presencia de 2 pronúcleos y dos corpúsculos polares. La degeneración ovocitaria se identificó por el colapso del contenido citoplasmático y la separación de la zona pelúcida. La existencia de uno o tres pronúcleos se valora como fecundación anormal. El fracaso de fecundación se definió por la ausencia de pronúcleos (Figura 29).

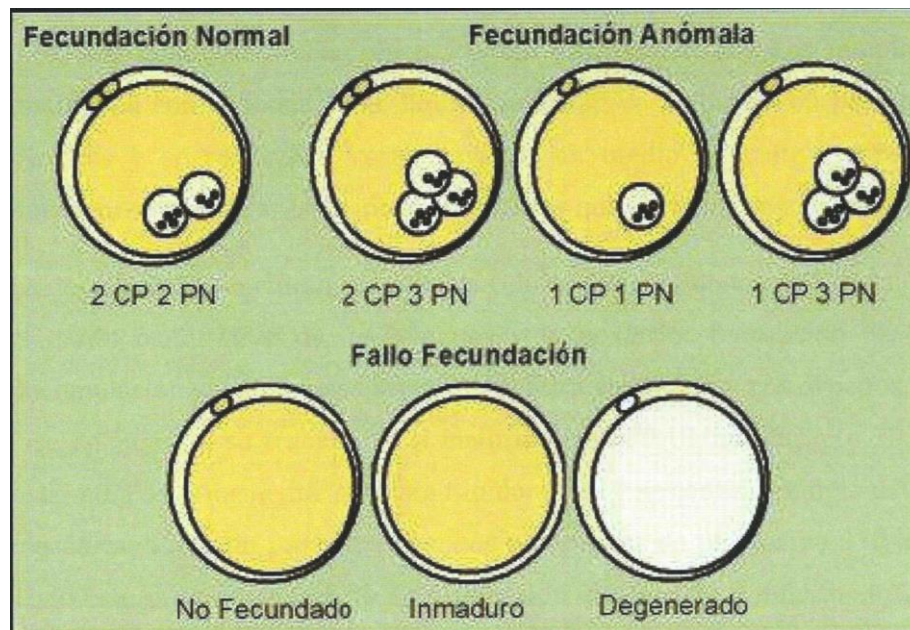


Figura 29. Tipos de fecundación

3.2.6 CALIDAD EMBRIONARIA

Se estableció según la clasificación ASEBIR (Figura 30): Se dividieron los embriones en 4 calidades: A, B, C, D, que se asignaron en día +2 y día +3 en función del número de células. Se evaluó también el porcentaje de fragmentación, la existencia de vacuolas, la multinucleación, la semejanza entre las células, los pronúcleos y la existencia de anillo acitoplásmico en día +3.

Tras la valoración embrionaria se seleccionan los embriones para transferencia en fresco en día +2 ó +3.

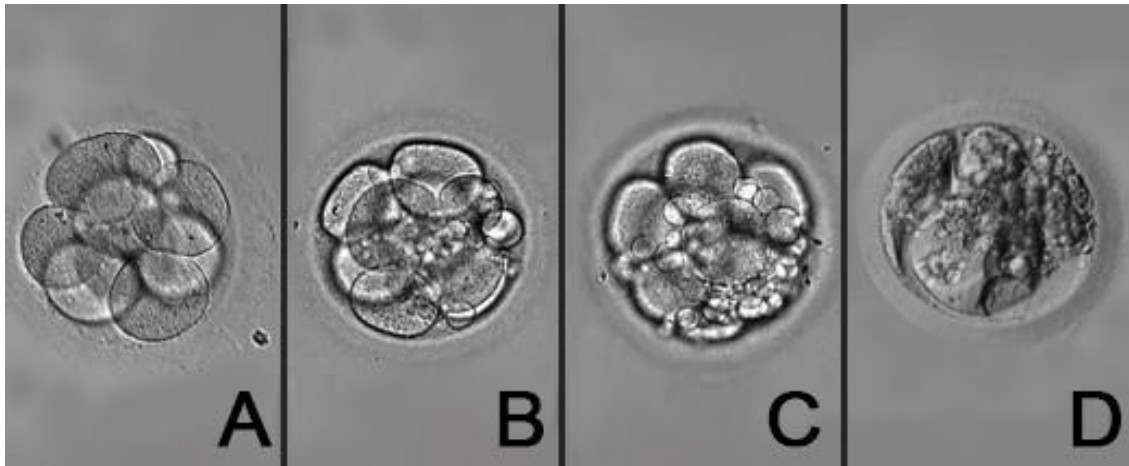


Figura 30. Calidad embrionaria según la clasificación ASEBIR

3.2.7 TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Se realizó previamente la prueba de catéter en consulta para poder determinar con antelación la dificultad de la transferencia.

Las pacientes con útero en anteflexión acudieron con repleción vesical, para corregir el trayecto del cuello uterino durante la transferencia y hacerlo rectilíneo.

La técnica consiste en:

- Colocación del espéculo estéril.
- Limpieza de cérvix con suero fisiológico estéril. El embriólogo cargó los embriones (1, 2 ó 3 individualizando cada caso) en la cánula de transferencia. En todas las pacientes se utilizó una cánula blanda tipo Labotec®.
- Canalización del cuello uterino hasta tercio medio de cavidad endometrial, donde se depositan lentamente los embriones, bajo control ecográfico.
- Retirada lentamente del catéter.

- El embriólogo comprobó que no habían quedado embriones en la cánula.
- La paciente permanece en reposo durante 10 minutos.

El apoyo en la fase lútea se realizó con Progesterona natural micronizada, 200mg/12 horas, por vía vaginal, iniciada el día de la punción folicular y mantenida hasta la menstruación o hasta la semana 10-12 de gestación en las pacientes gestantes.

Se criopreservan el resto de embriones aptos para futuras transferencias. Los embriones con un número inadecuado de células se dejaron evolucionar a cultivo largo, criopreservando sólo los aptos.

Se valoró el número de complejos y ovocitos recuperados, de ovocitos maduros, la calidad ovocitaria, el número de embriones obtenidos, de embriones transferidos, la calidad de los embriones y el día en que han sido transferidos, así como el número de embriones criopreservados.

3.3 TASAS DE GESTACIÓN

De acuerdo a la práctica clínica habitual, se determina la B-hCG sérica 14 días después del día en que se realizó la transferencia embrionaria (+/-1 día).

Si la BhCG sérica es inferior a 10mUI/ml, se considerará que no ha habido gestación.

Si la BhCG sérica es superior a 10UI/ml, se considera positiva. Las tasas de embarazo se clasificaron en:

- ❖ Embarazo bioquímico: BhCG positiva
- ❖ Embarazo clínico: BhCG positiva y confirmación ecográfica de la gestación.

- ❖ Embarazo en curso: embarazo de al menos 12 semanas de gestación.
- ❖ Nacido vivo: recién nacido vivo en casa (RNV).

4. ÉTICA Y LEGISLACIÓN VIGENTE

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo la legislación vigente sobre investigaciones clínicas, así como la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Los procedimientos realizados están de acuerdo con las normativas éticas internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica, y han sido revisados por el comité institucional donde se ha realizado el trabajo de investigación (Hospital Universitario La Paz).

Se obtuvo el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.

Los participantes sólo se incluyeron en el estudio tras obtener su consentimiento informado y se mantuvo la confidencialidad de los mismos.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentan estadísticas descriptivas resumen en cada grupo, de las variables cuantitativas, mediante los números de sujetos, media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo. Para los datos categóricos, se presentan las distribuciones de frecuencia (absoluta y relativa).

La comparación de datos cualitativos entre los grupos se ha realizado mediante el test de la Chi-cuadrado, o el test exacto de Fisher para tablas de 2x2. La comparación entre grupos para datos cuantitativos, se ha realizado mediante el test de la t-Student (edad, FSH, AMH) o con el test de la U de Mann-Whitney (contajes de calidad ovocitaria y calidad embrionaria).

La comparación entre ambos grupos, de las variables de eficacia (gestación bioquímica, gestación clínica y gestación evolutiva), se realizó usando el Test Exacto de Fisher. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante modelos de regresión logística binaria, para determinar el efecto del tratamiento experimental en gestación, ajustando por posibles variables modificadoras del efecto.

Todas las pruebas relativas a los efectos del tratamiento se llevaron a cabo con un nivel alfa bilateral del 0,05, mientras que los intervalos de confianza (IC) bilaterales se calcularon al 95%. El programa estadístico utilizado fue: SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Al inicio del estudio participaron 75 pacientes, 7 pacientes salieron del estudio, al final del estudio quedaron 68 pacientes. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatorizada en 2 grupos. El grupo I fueron 31 pacientes, representando el 45,6% de la muestra, que realizaron una histeroscopia previa al ciclo de FIV, el grupo II fueron 37 pacientes, el 54,4% del total de pacientes, que realizaron el ciclo de FIV directamente (figura 31, gráfico 1).

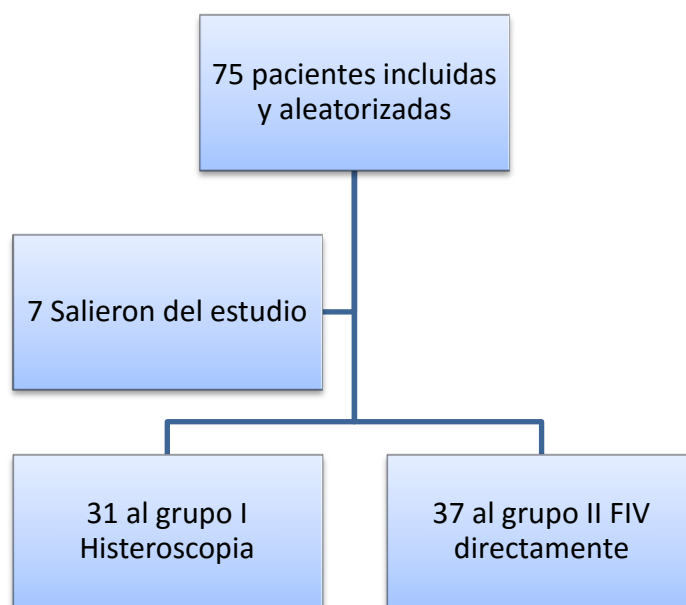


Figura 31. Número de pacientes que participaron en el estudio

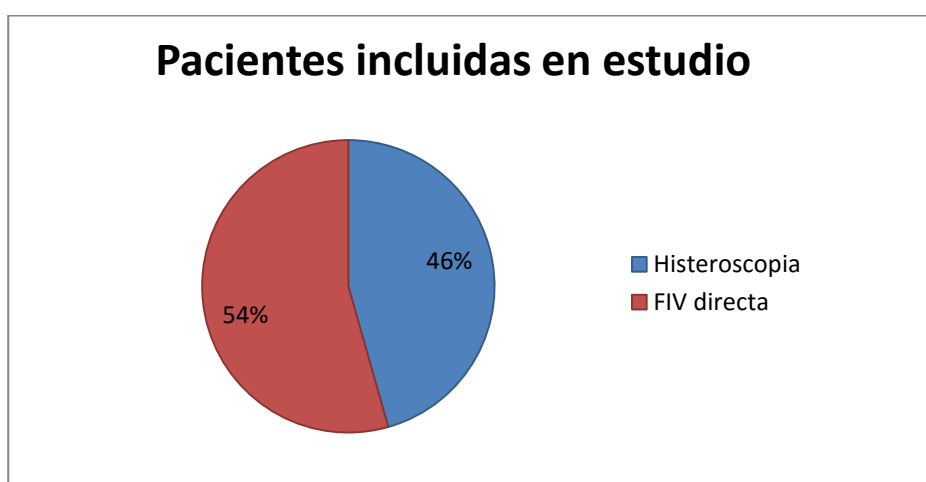


Gráfico 1. Distribución de pacientes en dos grupos

1.1. MOTIVO PARA REALIZAR CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO

La distribución por grupos según la causa para realizar un ciclo de fecundación in vitro se describe en la tabla 1.

MOTIVO	GRUPO HISTEROSCOPIA		Total
	SI	NO	
FRACASO INSEMINACIÓN ARTIFICIAL	20 64,5%	23 62,2%	43 63,2%
TUBARICO	2 6,5%	1 2,7%	3 4,4%
MASCULINO	2 6,5%	9 24,3%	11 16,2%
MIXTO	5 16,1%	2 5,4%	7 10,3%
ESTERILIDAD ORIGEN DESCONOCIDO	0 0,0%	1 2,7%	1 1,5%
ENDOMETRIOSIS	2 6,5%	1 2,7%	3 4,4%
Total	31 100,0%	37 100,0%	68 100,0%

Tabla 1. Motivo para realizar FIV/ICSI

Se recogieron de la historia clínica de la paciente, una serie de datos clínicos importantes que pueden influir en el resultado de las técnicas de FIV, y que actúan como variables independientes a las variables que queremos medir.

1.2. EDAD DE LAS PACIENTES

La edad media de las pacientes fue de 35,6 años (desviación típica (DS) 3,1), siendo en el grupo de histeroscopia de 36,0 años (DS 2,8) y en el grupo de fecundación in vitro

directa de 35,2 años (DS 3,3), sin diferencias estadísticamente significativas, $p>0,05$ (gráfico 2).

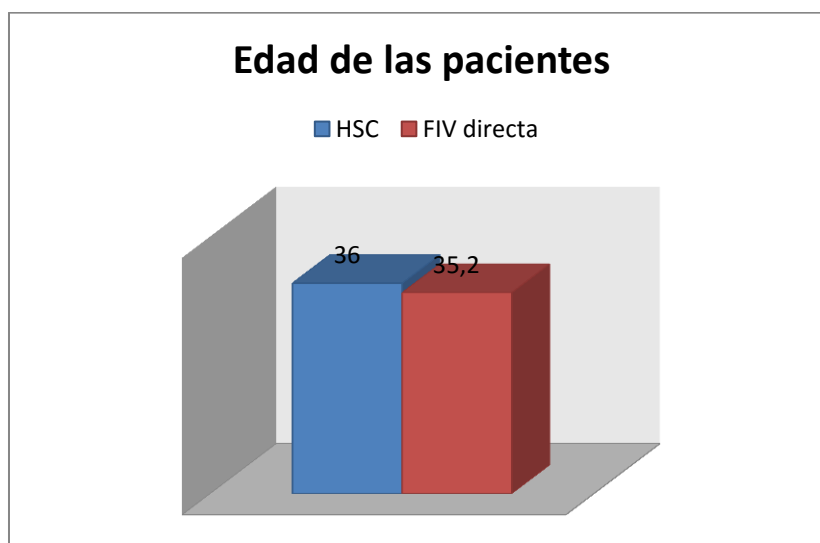


Gráfico 2. Edad de las pacientes

1.3. ANTECEDENTES PERSONALES

En el grupo I el 11,1% de las pacientes eran fumadoras, y en el grupo II el 9,2%. Sin diferencias significativas entre ambos grupos.

La mayor parte de nuestra muestra, un 89,2% no presentaban ninguna enfermedad o cirugía previa no ginecológica, un 6,8% padecían hipotiroidismo con tratamiento sustitutivo, un 2,2% padecían asma y un 1,8% antecedentes de apendicectomía.

1.4. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

- Antecedentes ginecológicos: El 81,1% de las pacientes no presentaban ningún antecedente. El 2,9% habían sido operadas de una conización, pertenecían al grupo II; el 2,9% de una salpinguectomía unilateral (1,45% del grupo I y 1,45% del grupo II), y el 2,9% de una miomectomía laparoscópica, pertenecían al grupo I.

El tiempo de esterilidad en las pacientes del grupo I fue de 3,6 años y en el grupo II de 3,8 años. Sin diferencias significativas.

- Antecedentes obstétricos: ninguna de las pacientes que participaron habían tenido un hijo previo. En el grupo I el 16,1% de las pacientes había tenido un aborto, en el grupo II el 18,9% de las pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas (gráfico 3).

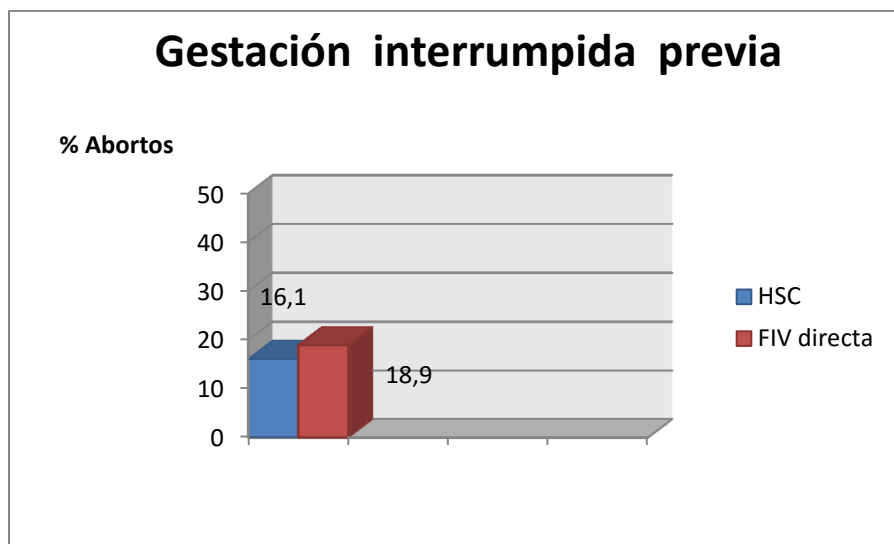


Gráfico 3. Antecedente de aborto

1.5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La media de IMC en el grupo I fue de 24,8 (DS 2,8) y en el grupo II de 24,0 (DS 2,5), sin diferencias estadísticamente significativas (gráfico 4).

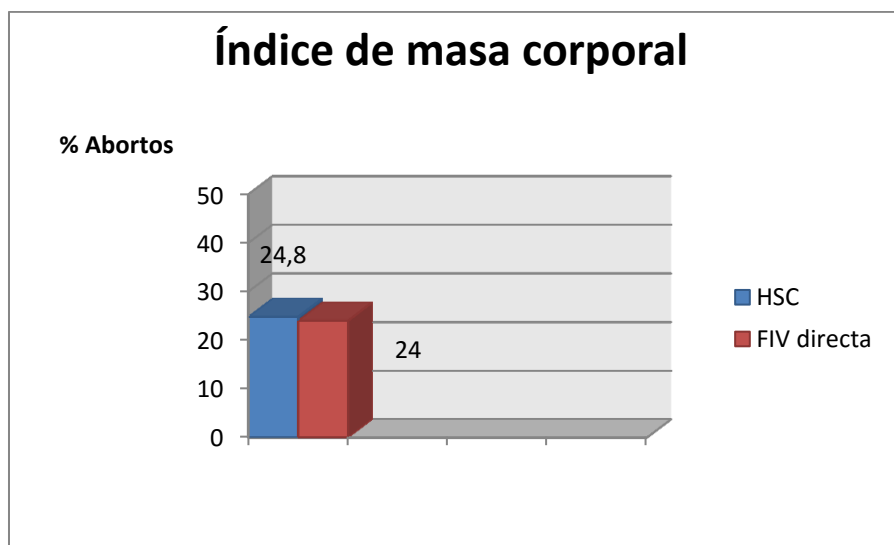


Gráfico 4. Índice de masa corporal

1.6. NÚMERO DE CICLO

En el 74,2% del grupo I fue el primer ciclo de tratamiento y en el 25,8 fue el segundo ciclo; en el 81,1% del grupo II fue el primer ciclo de FIV, y en el 18,9% fue el segundo ciclo. No se han observado diferencias estadísticamente significativas (gráfico 5).

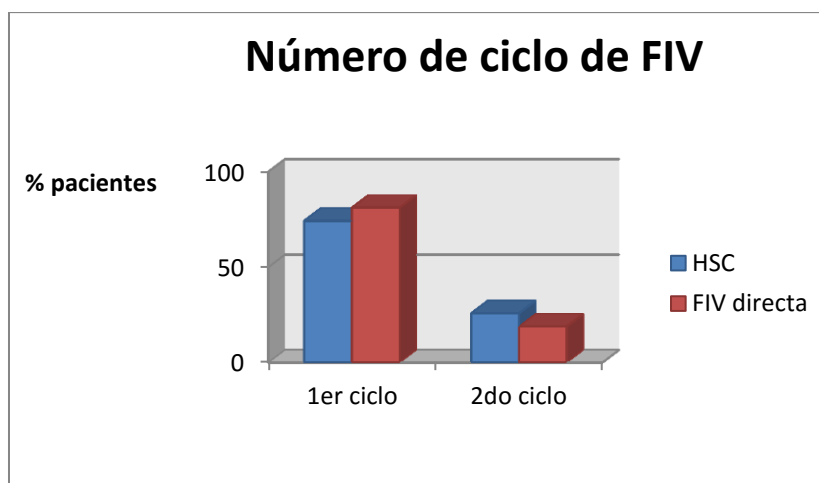


Gráfico 5. Número de ciclo de FIV

1.7 VALORACIÓN DE LA RESERVA DE OVARIO

➤ Recuento de folículos antrales

En el grupo I el RFA fue de 5 a 10 en el 54,8% de las pacientes y en el grupo II en el 43,1%, y de 11 a 18 en el 45,2% del grupo I y en el 56,9% del grupo II, sin ser ninguno de los resultados estadísticamente significativos (tabla 2).

Grupo pacientes	5-10 Folículos antrales	11-18 Folículos antrales
HSC	54,8 %	45,2%
FIV directa	43,1%	56,9%

Tabla 2. Recuento de folículos antrales

➤ Niveles basales de FSH

La media de FSH en el grupo I fue de 7,5 unidades internacionales (UI) (DS 1,7) y en el grupo II de 6,4UI (DS 1,6). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

➤ Niveles de Hormona antimulleriana

La media de AMH fue de 2,5 ng/dl (DS 1,9) en el grupo I y de 3,2 ng/dl (DS 2,3) en el grupo II, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

Grupo pacientes	Media FSH (UI)	Media AMH (ng/dl)
HSC	7,5	2,5
FIV directa	6,4	3,2

Tabla 3. Niveles de FSH y de AMH

1.8 VALORACIÓN ESPERMÁTICA

En el grupo I el 58,1 % de los varones tenían seminograma normal y el 41,9 % presentaban una alteración leve. En el grupo II, en el 48,6 % el factor masculino era normal y en el 51,4 % se hallaron alteraciones leves. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tras el análisis de todas las características basales de las pacientes observamos que ambos grupos fueron similares.

2. HISTEROSCOPIA

2.1 HALLAZGOS HISTEROSCÓPICOS

En el 80,6 % de las pacientes a las que se le realizó la histeroscopia no se observó ninguna patología, en el 19,4% se hallaron alteraciones, en el 9,7% del total de pacientes se diagnosticaron pólipos endometriales que se extirparon en el mismo acto y se enviaron al servicio de anatomía patológica donde confirmaron el diagnóstico; en el 3,2% se diagnosticó pólipo endocervical, que se extirpó también durante el mismo

procedimiento y se confirmó en anatomía patológica; y en el 6,5 se evidenció estenosis cervical importante (gráfico 6).

En el grupo de pacientes que se diagnosticó patología, el 66.7 fueron pacientes que realizaban el primer ciclo de FIV y el 33.3% fueron pacientes que realizaban el segundo ciclo.

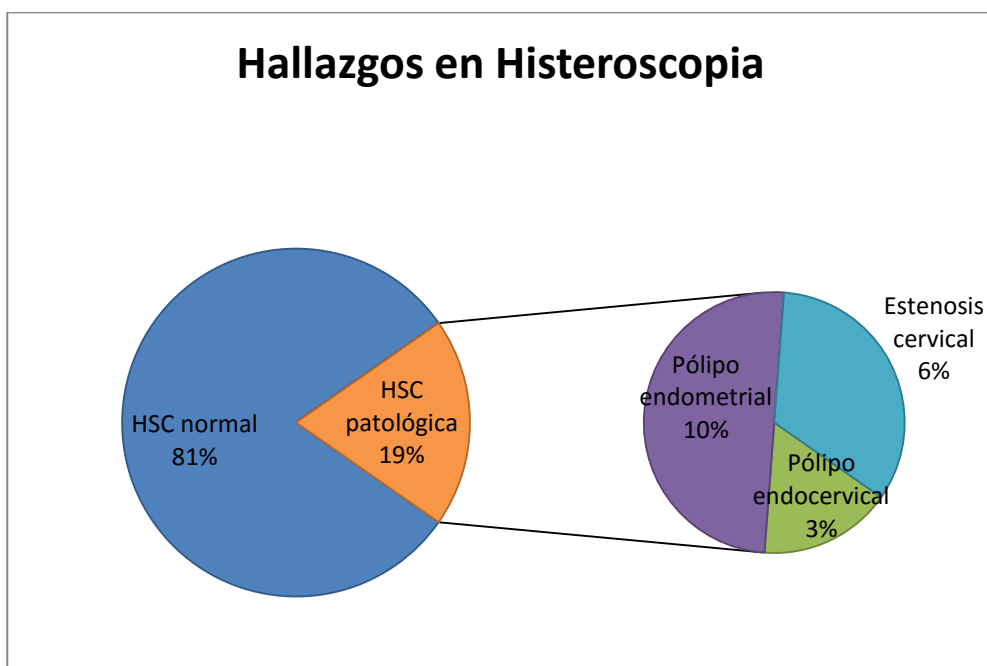


Gráfico 6. Hallazgos en la histeroscopia

2.2 TOLERANCIA DE LA HISTEROSCOPIA

La tolerancia de la histeroscopia fue buena en el 93,3% de las pacientes, en el 6,7% de los casos no se completó el procedimiento debido a dificultad en atravesar el OCI por estenosis cervical grave y dolor intenso; a estas pacientes se les ofreció una nueva histeroscopia con anestesia y aceptaron.

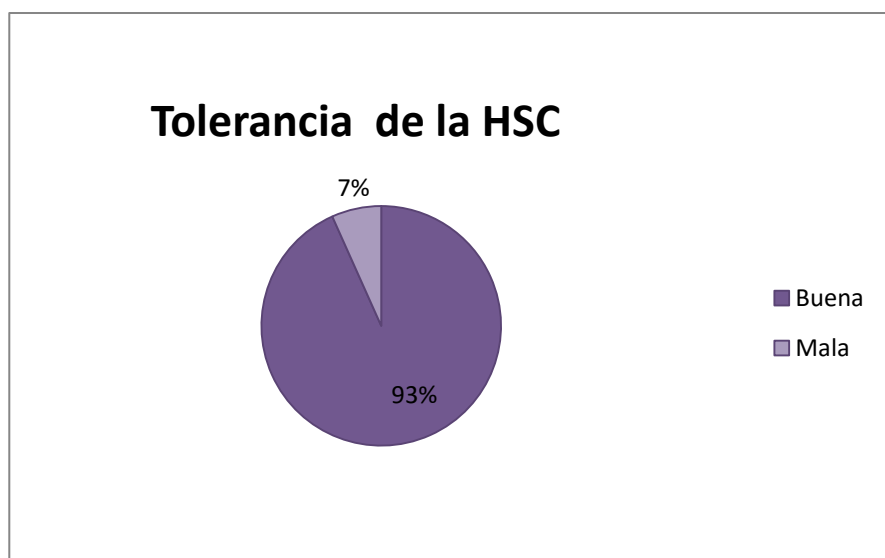


Gráfico 7. Tolerancia de la histeroscopia

2.3 COMPLICACIONES DE LA HISTEROSCOPIA

No se presentó ninguna complicación en el 96,8% de las pacientes; en el 3,2% (una paciente), debido a estenosis cervical grave se canceló el procedimiento y se realizó una nueva histeroscopia con anestesia, y durante la segunda histeroscopia se realizó una falsa vía al intentar atravesar el OCI para alcanzar la cavidad uterina (gráfico 8). Esta complicación no tuvo ninguna repercusión y se solventó de manera espontánea. Tras el ciclo de tratamiento de FIV, la transferencia de los embriones se realizó sin incidencias con cánula blanda.



Gráfico 8. Complicaciones de la histeroscopia

3. TRATAMIENTO EMPLEADO PARA LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA

3.1 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Para la estimulación ovárica se emplearon 2 protocolos, el protocolo largo con agonistas se utilizó en el grupo I en el 16,1% de las pacientes y en el grupo II en el 11,1% de las pacientes. El protocolo corto con antagonistas se empleó en el 83,9% en el grupo I y en el 88,9% de las pacientes del grupo II; no hubo diferencias estadísticamente significativas (gráfico 9).

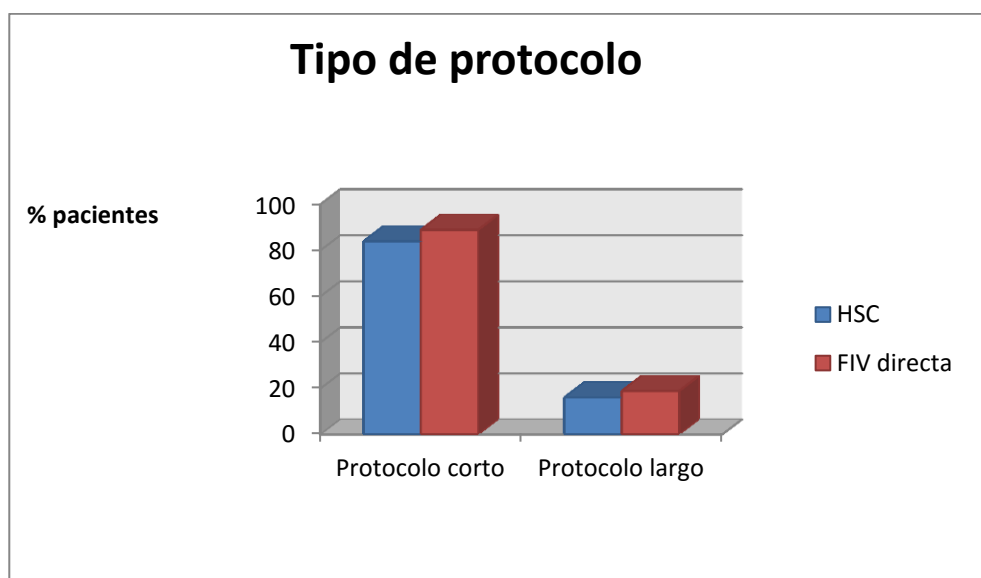


Gráfico 9. Tipo de protocolo de tratamiento

3.2 TIPO Y DOSIS DE GONADOTROPINA

La gonadotropinas utilizadas fueron FSHr, hMG hp o una combinación de ambas. En el grupo I se utilizó FSHr en el 45,2% de las pacientes, hMG hp en el 25,8% y ambas en el 29% de las pacientes. En el grupo II se utilizó FSHr en el 29,7%, hMG hp en el 51,4% y ambas en el 18,9% de las pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (gráfico 10).

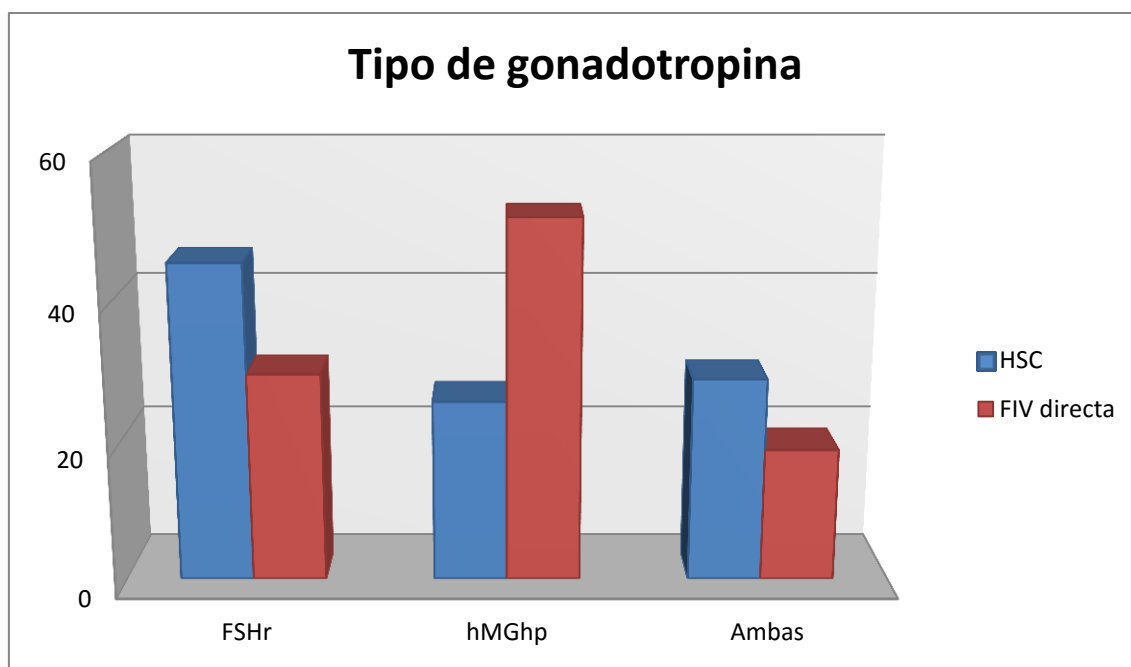


Gráfico 10. Tipo de gonadotropina administrada

La media de dosis totales de gonadotropinas empleadas en los ciclos de tratamiento fue de 2138 UI (DS 850 UI) en el grupo I y de 1844 UI (DS 649 UI) en el grupo II. No hubo diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

Dosis Gonadotropinas

GRUPO HISTEROSCOPIA	Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo	N
SI	2.138,55	850,140	2.000,00	850	3.700	31
NO	1.843,51	649,231	1.800,00	900	3.500	37
Total	1.978,01	761,810	1.975,00	850	3.700	68

Tabla 4. Dosis totales de gonadotropinas empleadas en el ciclo de estimulación

3.3 DÍAS DE ESTIMULACIÓN

Las pacientes del grupo I estuvieron durante 10,4 días de media (DS 1,6) con tratamiento con gonadotropinas y las pacientes del grupo II durante 10,0 días (DS 1,1), sin diferencias estadísticamente significativas.

Las pacientes del grupo I utilizaron antagonistas de la GnRH durante 5,3 días de media (DS 1,2) y las del grupo II durante 5,0 días (DS 1,2). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (tabla 5).

GRUPO HISTEROSCOPIA		Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Días Estimulación	SI	10,39	1,606	10,00	8	17	31
	NO	9,95	1,104	10,00	8	13	37
	Total	10,15	1,363	10,00	8	17	68
Días antagonistas	SI	5,35	1,164	5,00	3	8	26
	NO	4,97	1,159	5,00	3	8	33
	Total	5,14	1,166	5,00	3	8	59

Tabla 5. Duración del tratamiento

3.4 NIVELES DE ESTRADIOL Y PROGESTERONA

- Pico medio de estradiol alcanzado el día de la administración de hCGr en el grupo I fue de 1661 pg/dl (DS 769 pg/dl) y en el grupo II fue de 2495 pg/dl (DS 724 pg/dl). Sin diferencias entre los dos grupos (tabla 6).

- La cifra media de progesterona el día de la administración de hCGr en el grupo I fue de 0,9 pg/dl (DS 0,3) y en el grupo II fue de 1,0 pg/dl (DS 0,3). Sin diferencias entre ambos grupos (tabla 6).

Estradiol

GRUPO HISTEROSCOPIA	Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo	N
SI	1.661,33	768,934	1.700,00	650	3.522	31
NO	2.495,00	724,020	2.237,00	1.414	3.880	37
Total	2.078,17	847,492	1.964,50	650	3.880	68

Progesterona

GRUPO HISTEROSCOPIA	Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo	N
SI	0,890	0,269	0,850	0,5	1,4	31
NO	1,028	0,314	1,065	0,4	1,5	37
Total	0,967	0,300	0,950	0,4	1,5	68

Tabla 6. Niveles de estradiol y progesterona alcanzados el día de administración de hCGr

3.5 TIPO DE FECUNDACIÓN

El tipo de fecundación realizado fue fecundación in vitro convencional, inyección intracitoplasmática de espermatozoides o una combinación de ambas en la misma paciente (mitad de ovocitos con una técnica y mitad con otra).

En el grupo I se realizó FIV en el 3,2% de los casos, ICSI en el 90,3% y ambas en el 6,5%. En el grupo II se realizó FIV en el 2,7%, ICSI en el 81,1% y ambas en el 16,2% de las pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (gráfico 11).

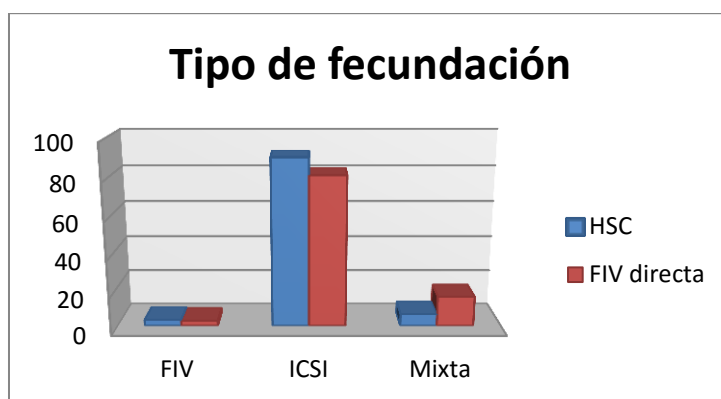


Gráfico 11. Tipo de fecundación

4. RESPUESTA Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

4.1 NÚMERO DE FOLÍCULOS MAYORES DE 15 MM

Considerando la respuesta ovárica con el número de folículos mayores de 15mm desarrollados tras el ciclo de tratamiento, en el grupo I la media del número de estos folículos fue de 9,3 (DS 3,1) y en el grupo II fue de 9,9 folículos (DS 3,0), sin diferencias significativas entre los grupos (tabla7).

4.2 NÚMERO DE COMPLEJOS RECUPERADOS

Tras la punción folicular se obtuvieron una media de 8,3 complejos (DS 3,9) en el grupo I y de 8,6 complejos (DS 3,6) en el grupo II. No hubo diferencias significativas (tabla 7).

4.3 NÚMERO DE OVOCITOS MADUROS

La media del número de ovocitos maduros obtenidos, en metafase II, fue de 7,3 (DS 3,5) en el grupo I y de 7,7 (DS 3,5) en el grupo II. No hubo diferencias significativas entre los grupos (tabla 7).

Grupo HSC		Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo
Nº FOLÍCULOS >15MM	SI	9,31	3,112	8,00	3	19
	NO	9,89	3,013	8,00	3	19
	Total	9,58	3,091	8,00	3	19
Nº COMPLEJOS	SI	8,29	3,892	7,00	1	18
	NO	8,62	3,662	7,00	1	18
	Total	8,47	3,744	7,00	1	18
Nº OVOCITOS METAFASE II	SI	7,29	3,570	7,00	1	18
	NO	7,70	3,519	7,00	1	18
	Total	7,51	3,522	7,00	1	18

Tabla 7. Respuesta ovárica y número de complejos y ovocitos obtenidos

4.4 CALIDAD OVOCITARIA

Se clasificó la calidad ovocitaria en 5 grupos según criterios morfológicos nucleares y citoplásmicos: muy buena, buena, no destacable, mala y muy mala. En el grupo I, en el 3,2% de las pacientes fue muy buena, en el 38,7% buena, en el 41,9% no destacable, en el 16,1% mala. En el grupo II, en el 2,7% fue muy mala, en el 29,7% buena, en el 54,1% no destacable, en el 8,1% mala y en el 5,4% muy mala. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 8).

CALIDAD OVOCITARIA	GRUPO HISTEROSCOPIA		Total
	SI	NO	
Muy buena	1 3,2%	1 2,7%	2 2,9%
Buena	12 38,7%	11 29,7%	23 33,8%
No destacable	13 41,9%	20 54,1%	33 48,5%
Mala	5 16,1%	3 8,1%	8 11,8%
Muy mala	0 0,0%	2 5,4%	2 2,9%
Total	31 100,0%	37 100,0%	68 100,0%

Tabla 8. Calidad ovocitaria

4.5 NÚMERO DE OVOCITOS FECUNDADOS

La media del número de ovocitos fecundados en el grupo I fue del 6,3 (DS 2,8) y en el grupo II de 6,5 (DS 2,6). Sin diferencias estadísticamente significativas (gráfico 12).

4.6 NÚMERO DE EMBRIONES OBTENIDOS

La media de embriones tras el proceso de FIV fue de 5,1 (DS2,1) en el grupo I y de 5,3 (DS2,8) en el grupo II, sin diferencias significativas entre los grupos (gráfico 12).

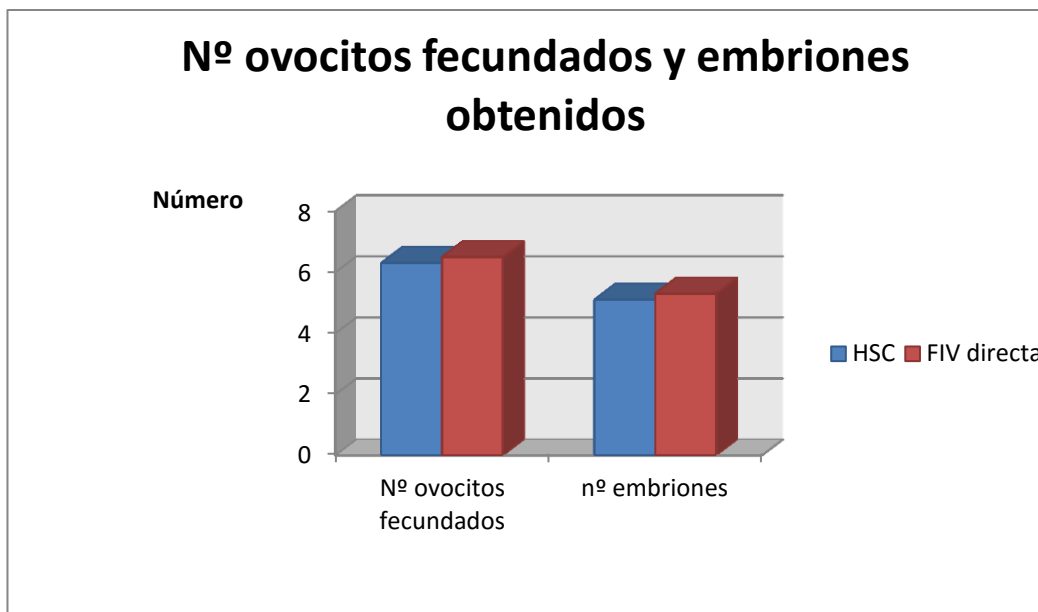


Gráfico 12. Número de ovocitos fecundados y embriones obtenidos

4.7 NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS

Se transfirió un embrión en el 6,5% de las pacientes de grupo I y en el 16,2% del grupo II. Se transfirieron dos embriones en el 90,3% de las pacientes del grupo I y en el 81,1% del grupo II. Se transfirieron tres embriones en el 3,2% de las pacientes del grupo I y en el 2,7% del grupo II.

En ninguno de los tres casos se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (gráfico 13).

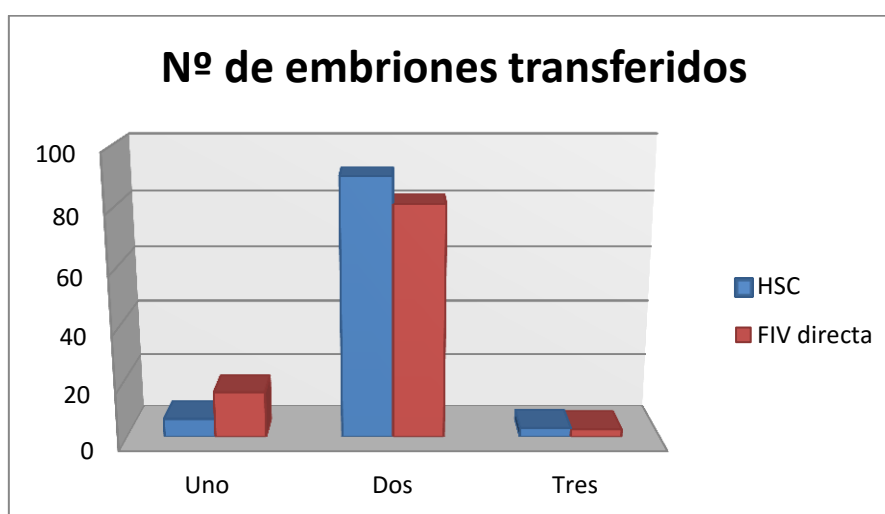


Gráfico 13. Número de embriones transferidos

4.8 CALIDAD EMBRIONARIA

Para clasificar la calidad embrionaria utilizamos parámetros morfológicos según la clasificación de ASEBIR, se dividen en cuatro grupos: A,B,C,D, según disminuye la capacidad implantatoria.

El primer embrión transferido en el grupo I fue de calidad A en el 73,3% y de calidad B en el 26,7%. En el grupo II fue de calidad A en el 73,0%, de calidad B en el 16,2%, de calidad C en el 8,1% y de calidad D en el 2,7%.

El segundo embrión transferido en el grupo I fue de calidad A en el 42,9%, de calidad B en el 42,9% y de calidad C en el 14,3%. En el grupo II fue en el 43,8% de calidad A, en el 34,4% de calidad B, en el 12,5% de calidad C y en el 9,4% de calidad D.

En las 2 ocasiones se transfirieron 3 embriones, una en el grupo I, el embrión fue de calidad C y otra en el grupo II, el embrión fue calidad D.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la calidad embrionaria del primer, segundo o tercer embrión transferido (tablas 9, 10 y 11).

CALIDAD EMBRIONARIA PRIMER EMBRIÓN	GRUPO HISTEROSCOPIA		Total
	SI	NO	
A	22 73,3%	27 73,0%	49 73,1%
B	8 26,7%	6 16,2%	14 20,9%
C	0 0,0%	3 8,1%	3 4,5%
D	0 0,0%	1 2,7%	1 1,5%
Total	30 100,0%	37 100,0%	67 100,0%

Tabla 9. Calidad embrionaria del primer embrión transferido

CALIDAD EMBRIONARIA 2° EMBRIÓN		GRUPO HISTEROSCOPIA		Total
		SI	NO	
A		12	14	26
		42,9%	43,8%	43,3%
	B	12	11	23
		42,9%	34,4%	38,3%
C		4	4	8
		14,3%	12,5%	13,3%
D		0	3	3
		0,0%	9,4%	5,0%
Total		28	32	60
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 10. Calidad embrionaria del segundo embrión transferido

CALIDAD TERCER EMBRIÓN		GRUPO HISTEROSCOPIA		Total
		SI	NO	
C		1	0	1
		100,0%	0,0%	50,0%
D		0	1	1
		0,0%	100,0%	50,0%
Total		1	1	2
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 11. Calidad embrionaria tercer embrión transferido

4.9 PROCEDIMIENTO Y DIA DE TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

La transferencia embrionaria se realizó en todas las pacientes, tanto pacientes del grupo I como del grupo II, de manera satisfactoria, el procedimiento fue fácil y se empleó en todos los casos una cánula blanda para intentar realizarlo de la manera menos traumática posible. En todos los casos se comprobó tras la transferencia que la cánula estaba limpia y todos los embriones se transfirieron en el primer intento.

Se transfirió en día +2 en el 51,6% de las pacientes del grupo I y en el 37,8% de las del grupo II.

En día +3 en el 45,2% de las pacientes del grupo I y en el 59,5% de las del grupo II. Y en día +4 en el 3,2% del grupo I y en el 2,7% de las del grupo II. No hubo diferencias significativas entre los grupos (gráfico 14 y 15).

Día de transferencia en grupo HSC

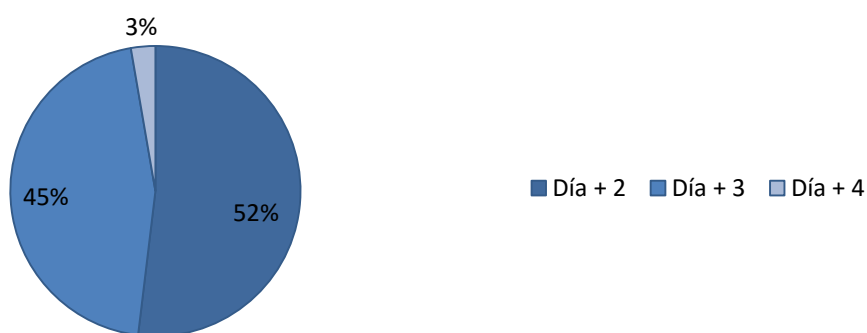


Gráfico 14. Día de transferencia en el grupo de histeroscopia

Día de transferencia en grupo FIV directa

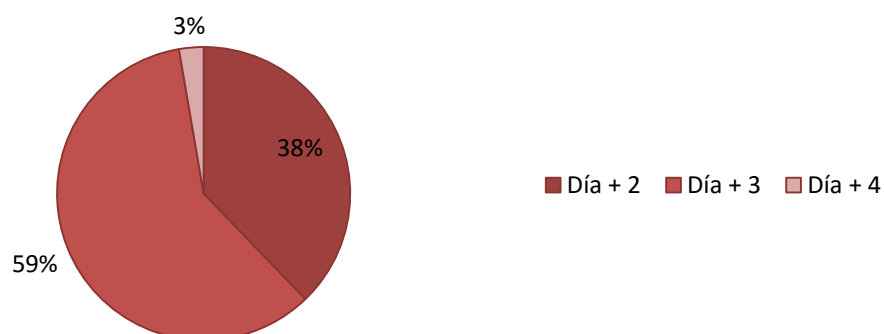


Gráfico 15. Día de transferencia en el grupo de FIV directa

4.10 EMBRIONES CRIOPRESERVADOS

Se criopreservaron embriones en el 41.2% de todas las pacientes que fueron analizadas en el estudio. En el grupo I se criopreservaron embriones en el 38.7% de las pacientes, y en el grupo II en el 43.2% de ellas. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (tabla 12).

Se criopreservaron los embriones en día +2 en el 25% de las pacientes del grupo I y en el 31.2% de las del grupo II. Se criopreservaron en día +3 en el 75% de las pacientes del grupo I y en el 68.8% del grupo II. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El número de embriones congelados fue en el grupo I: 2 embriones en el 16.7%, 3 embriones en el 50%, 4 embriones en el 25%, y 5 embriones en el 8.3%; en el grupo II fue: 2 embriones en el 25%, 3 embriones en el 50%, 4 embriones en el 6.2%, 5 embriones en el 12.5% y 6 embriones en el 6.2%.

EMBRIONES CONGELADOS	GRUPO HISTEROSCOPIA		Total
	SI	NO	
SI	12 38,7%	16 43,2%	28 41,2%
NO	19 61,3%	21 56,8%	40 58,8%
Total	31 100,0%	37 100,0%	68 100,0%

Tabla 12. Embriones criopreservados

5. GESTACIÓN

5.1 TEST DE BHCG POSITIVO

De todas las pacientes estudiadas consiguieron gestación bioquímica, test de BhCG positivo, tras transferencia en fresco el 55.9%. En el grupo de pacientes que realizaron previamente histeroscopia fue del 58.1% y en el grupo que no realizó la histeroscopia fue del 54.1%. La Odds Ratio (OR) fue de 1,2 con un intervalo de confianza (IC) del 95% (0,4-3,1); $p = 0,80$. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (gráfico 16).

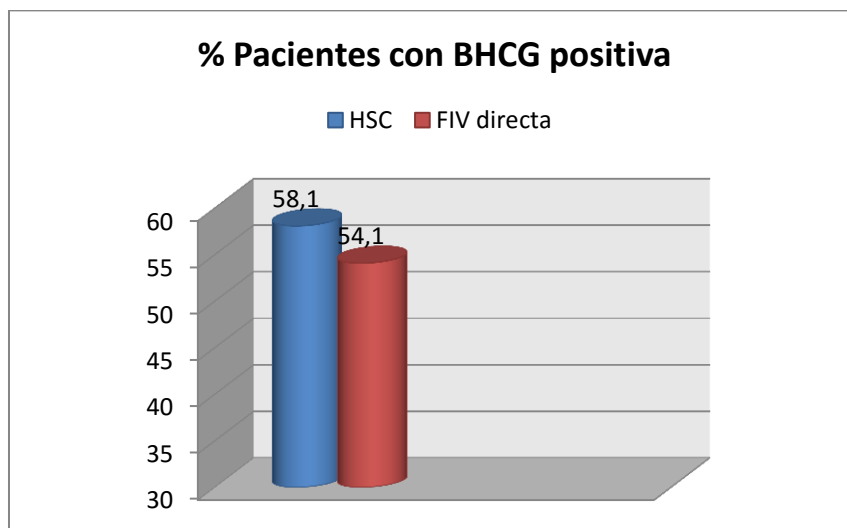


Gráfico 16. Prueba de BhCG positiva

Considerando todas las gestaciones de las pacientes del grupo I, el 83.3% de las gestaciones fueron en pacientes con histeroscopia normal y el 16.7% fue en pacientes que tuvieron patología.

En el grupo I, se dividió a las pacientes según se halló o no patología durante la realización de la histeroscopia; consiguieron gestación el 50% de las pacientes que presentaron patología y el 60% de las que no presentaron patología.

Analizando las pacientes con patología en la histeroscopia se observó que el 66.7% de las pacientes que presentaron pólipo endometrial consiguió gestación, el 100% que presentó pólipo endocervical y el 0% de las que presentaron estenosis cervical.

5.2 GESTACIÓN CLÍNICA

En las pacientes que se obtuvo el test de BhCG positivo se realizó una ecografía transvaginal en semana 6 para confirmar la implantación embrionaria. Las pacientes que no desarrollaron vesícula gestacional se consideraron como gestación bioquímica.

De todas las pacientes estudiadas consiguieron gestación clínica el 51.5%. En el grupo de pacientes que realizaron previamente histeroscopia fue del 54.8% y en el grupo que no realizó la histeroscopia fue del 48.6%. La OR fue de 1,3 con un IC 95% (0,5-3,3); $p = 0,63$. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (gráfico 17).

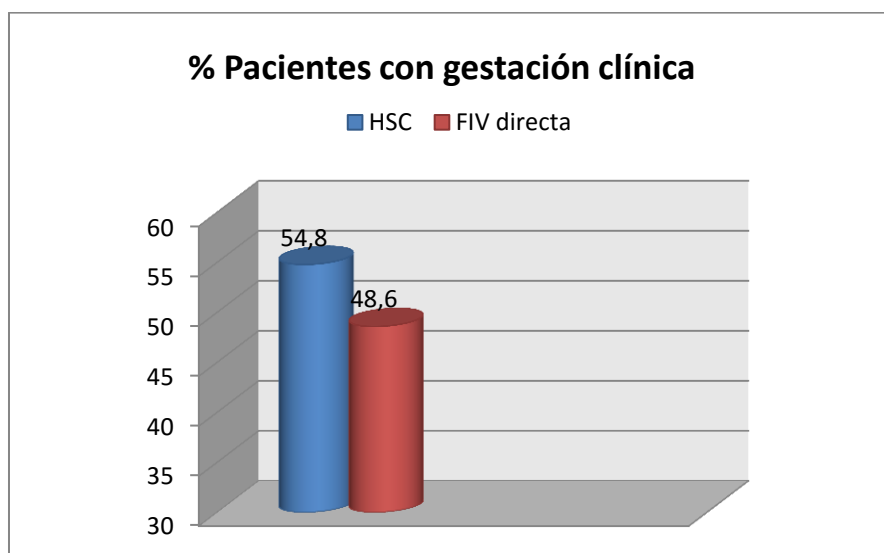


Gráfico 17. Gestación clínica

Considerando todas las gestaciones clínicas de las pacientes del grupo I, el 82.4% de las gestaciones clínicas fueron en pacientes con histeroscopia normal y el 17.6% fue en pacientes que tuvieron patología.

En el grupo I, se dividió a las pacientes según se halló o no patología durante la realización de la histeroscopia. Consiguieron gestación clínica el 50% de las pacientes que presentaron patología y el 56% de las que no presentaron patología (gráfico 18).

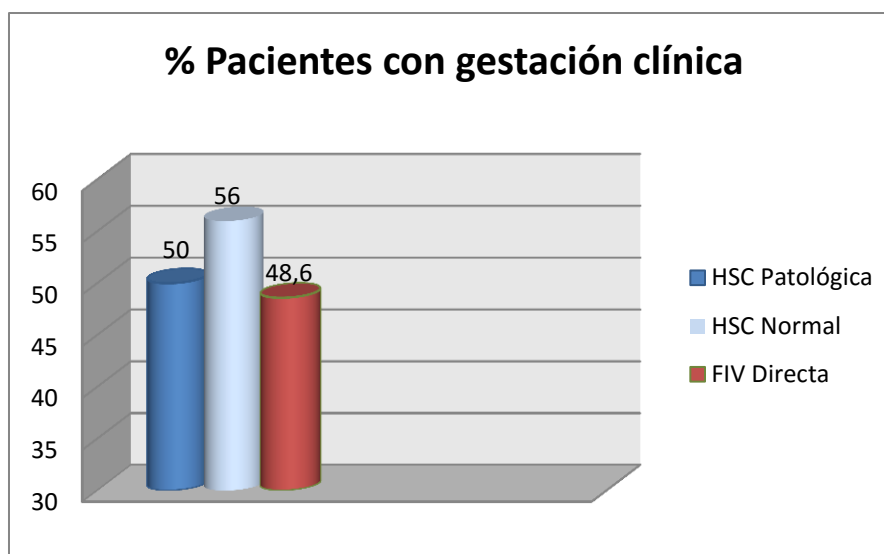


Gráfico 18. Gestación clínica en subgrupos

El 67.7% de las que presentaron pólipos endometrial y el 100% de las que presentaron pólipo endocervical consiguió gestación clínica.

5.3 GESTACIÓN EVOLUTIVA

En las pacientes que se confirmó gestación clínica se realizó un seguimiento y se controló el correcto desarrollo de la gestación con una ecografía transvaginal en la semana 12 de gestación.

De todas las pacientes estudiadas consiguieron gestación evolutiva el 41.2%. En el grupo de pacientes que realizaron previamente histeroscopia fue del 48.4% y en el grupo que no realizó la histeroscopia fue del 35.1%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, la OR fue de 1.7 con IC 95% (0,6-4,6), $p = 0,32$ aunque se observa una tendencia a favor de las pacientes que realizaron la histeroscopia (gráfico 19).

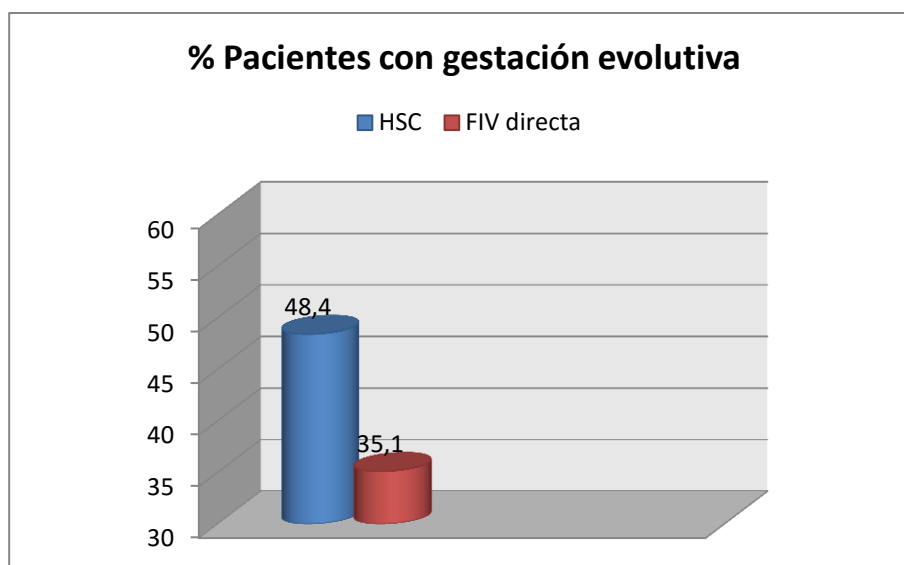


Gráfico 19. Gestación evolutiva

Considerando todas las gestaciones evolutivas de las pacientes del grupo I, el 86.7% de las gestaciones en curso fueron en pacientes con histeroscopia normal y el 13.3% fue en pacientes que tuvieron patología.

En el grupo I, se dividió a las pacientes según se halló o no patología durante la realización de la histeroscopia. Consiguieron gestación en curso el 33.3% de las pacientes que presentaron patología y el 52% de las que no presentaron patología (gráfico 20).

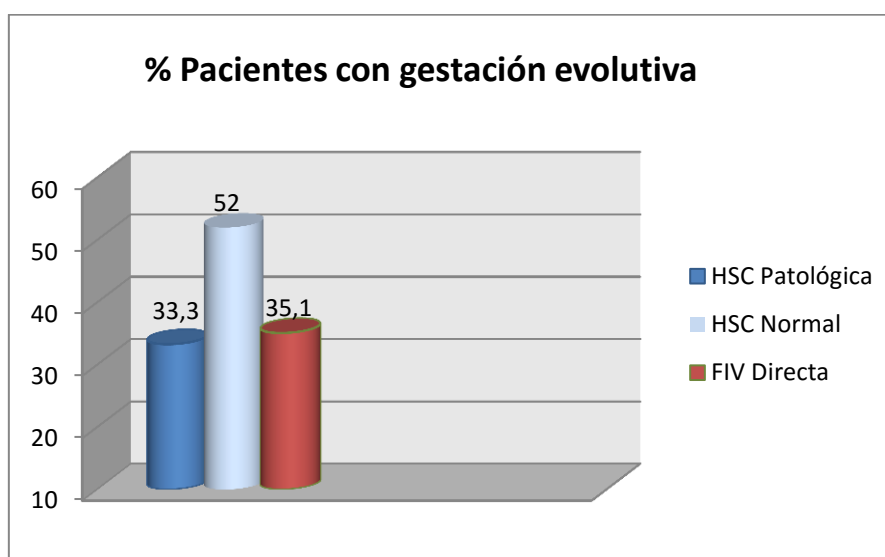


Gráfico 20. Gestación evolutiva en subgrupos

El 33.3% de las que presentaron pólipo endometrial y el 100% de las que presentaron pólipo endocervical consiguió gestación en curso.

Los resultados de gestación bioquímica, gestación clínica y gestación evolutiva en el grupo de pacientes con histeroscopia ajustados por edad (mayor o menor d 35 años), por recuento de folículos antrales (de 5 a 10 y de 10 a 18), por índice de masa corporal (mayor o menor de 25) o por antecedente de aborto, no se modifican.

5.4 GESTACIÓN INTERRUPTIDA

La tasa de aborto bioquímico fue del 7,8% teniendo en cuenta todas las pacientes. En el grupo I del 5,5% y en el II del 10%. En el grupo II uno de los abortos diagnosticados fue un aborto tubárico, que se resolvió espontáneamente y no precisó tratamiento médico ni quirúrgico.

La tasa de aborto diferido global considerando todas las pacientes que consiguieron gestación clínica fue del 20%. En el grupo I fue del 11.8% y en el grupo II fue del 27.8%. No se hallaron diferencias significativas en ambos grupos, aunque se observa una tendencia a tener mayor posibilidad de aborto en las pacientes del grupo II (gráfico 21).

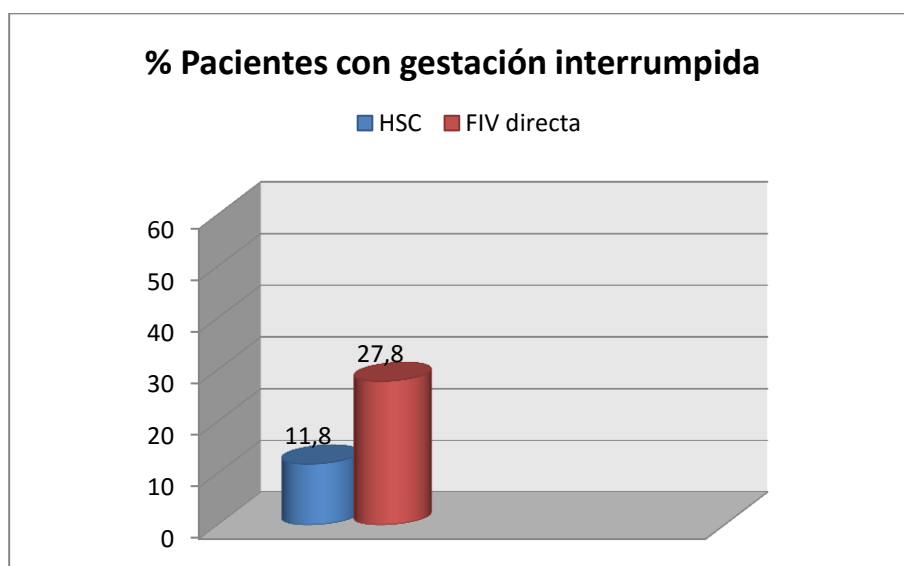


Gráfico 21. Gestación interrumpida

5.5 RECIÉN NACIDO

En ninguno de los grupos en el momento del análisis de los datos se produjo ningún caso de aborto tardío y todas las pacientes que llegaron a término, un 23% de todas las gestaciones hasta el estudio estadístico de los datos, obtuvieron un recién nacido vivo sano.

5.6 GESTACIÓN TRAS TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CRIOPRESERVADOS

En las pacientes que no consiguieron gestación y en las que consiguieron gestación pero sufrieron un aborto se realizó transferencia de embriones criopreservados si disponían de ellos.

En el grupo I consiguió gestación clínica el 30,2% y en el II el 28,5%, sin haber llegado actualmente a la semana 12 de gestación, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

5.7 GESTACIONES MÚLTIPLES

El porcentaje de gestaciones múltiples en el total de pacientes fue del 16 %. Todas las gestaciones múltiples fueron gemelares, una de éstas gestaciones en el segundo control ecográfico se había convertido en única. En el grupo I fue del 8 % y en el grupo II del 8 %. No hubo diferencias significativas entre los grupos (gráfico 22).

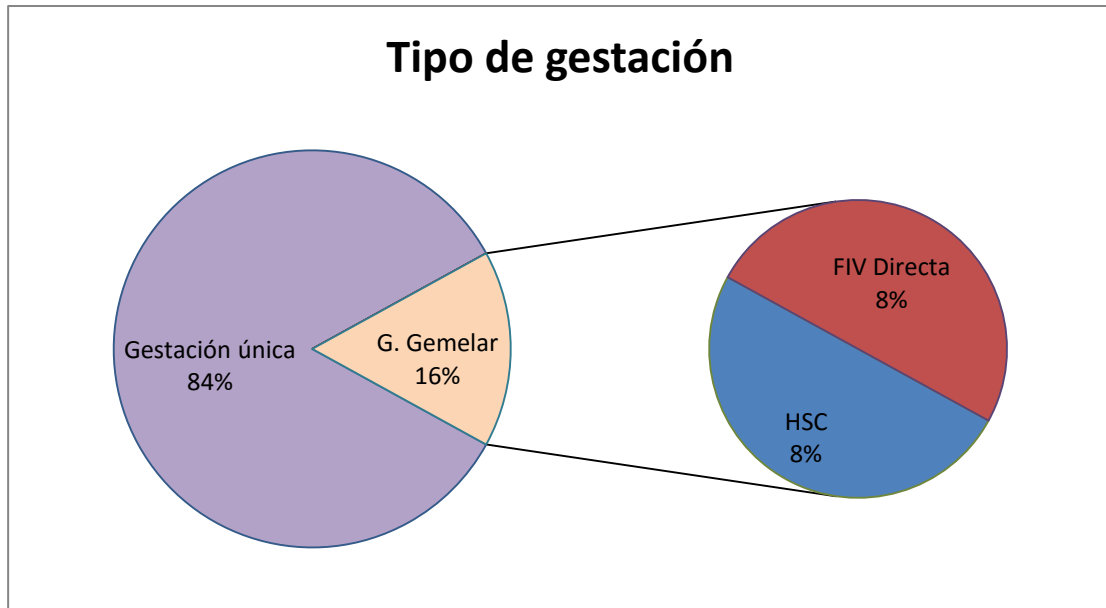


Grafico 22. Gestaciones múltiples

V. DISCUSIÓN

La infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas. A pesar de los avances que se han producido en el campo de la FIV y la ICSI, la tasa máxima de implantación por embrión transferido sigue siendo alrededor del 35% (109).

La calidad embrionaria y la receptividad endometrial son los dos pilares implicados en el éxito del procedimiento (110).

El mecanismo de implantación del embrión es un proceso complejo en el que están implicados factores locales, anatómicos, bioquímicos, como expresión de moléculas de adhesión e inmunológicos (19).

La presencia de patología intracavitaria puede condicionar negativamente las posibilidades de implantación (38).

1. VALORACIÓN DE LA CAVIDAD UTERINA

En la valoración rutinaria de las parejas infértiles se ha empleado tradicionalmente, como método para la valoración de la cavidad uterina la ecografía transvaginal y la histerosalpingografía . Estas dos pruebas valoran la cavidad de manera indirecta y la histeroscopia con visión directa. La precisión de estos métodos ha sido ampliamente estudiada (16,23,24,111–114).

La HSG se ha realizado para valorar tanto la cavidad uterina como las trompas. Cuando se compara la histeroscopia con la HSG se demuestra que tiene alta sensibilidad pero baja especificidad en detectar alteraciones uterinas, con tasas elevadas de falsos positivos y negativos. Según estos datos la HSG tiene un papel importante en la valoración de la morfología y permeabilidad tubárica, siendo la técnica de primera elección (115).

Los avances y mejoras tanto en la sensibilidad y especificidad de la ecografía transvaginal han conseguido compararla a la histeroscopia (113,116), mejorando la calidad de las imágenes desde que aparecieron los aparatos para realizar ecografía en tres dimensiones (3D). También se ha empleado la sonohisterosonografía con ecografía

3D, pero no se ha podido equiparar la precisión diagnóstica con la obtenida con la histeroscopia (117).

Otra prueba empleada para valorar la cavidad uterina ha sido la histerosonografía (118,119), si se detectan hallazgos patológicos deben ser confirmados y tratados por histeroscopia. Aunque su realización supone menor coste, para las pacientes que se sospecha patología, debe confirmarse con HSC implicando un retraso en el diagnóstico y un encarecimiento del proceso y mayor molestias para las pacientes (120,121).

Las alteraciones que producen más cantidad de falsos negativos con estas técnicas son los procesos adherenciales (113).

En nuestra práctica habitual a las pacientes que precisan tratamiento de reproducción con técnica de FIV/ICSI, para valorar la cavidad uterina, se les realiza una ecografía ginecológica transvaginal y si hay sospecha de patología se realiza una histerosonografía o se solicita una histeroscopia. La histerosalpingografía únicamente se realiza en casos de pacientes que van a realizar ciclos de tratamiento de inseminación artificial o pacientes que se sospeche un hidrosálpinx para valoración, en ambos casos, de las trompas y secundariamente se valora la cavidad uterina.

2. HISTEROSCOPIA: INCONVENIENTES Y HALLAZGOS

El valor de la histeroscopia de rutina en el estudio diagnóstico de pacientes infértiles está siendo debatido. La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE), la Royal College de Obstetricia y Ginecología (RCOG) y la guía del National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido (NICE) no recomienda la histeroscopia dentro del estudio inicial previo al ciclo de FIV, únicamente en casos en los que se encuentre patología uterina con otras pruebas diagnósticas, para confirmación y tratamiento si fuera necesario (122). Los problemas que argumentan contra el uso de la histeroscopia de rutina es que la consideran una prueba invasiva y que no está claro el papel que podría desempeñar los hallazgos patológicos uterinos no sospechados en los resultados de los tratamientos de reproducción (122).

La Sociedad Española de fertilidad (SEF) no considera la HSC una técnica para la evaluación básica de la pareja estéril (123), y la aconseja ante la sospecha de miomas, pólipos, adherencias o anomalías mullerianas en pacientes que van a realizar una técnica de reproducción asistida. También la recomienda en pacientes estériles con fracasos de implantación tras técnicas de reproducción asistida (124).

Sin embargo la mayoría de los estudios coinciden en que la histeroscopia es un procedimiento mínimamente invasivo, realizándose en consulta, sin necesidad de hospitalización ni anestesia, siendo una prueba segura y bien tolerada, sin realizar pinzamiento del cuello uterino ni dilatación del mismo, debido a la reducción progresiva en la medida del diámetro de los nuevos histeroscopios (125,126). Por estos motivos y por que cada vez se ha dado más peso a los procedimientos ambulatorios, en la práctica médica se ha posibilitado un uso muy generalizado de esta técnica (127).

La tolerabilidad de la HSC es muy alta y el porcentaje de fracaso de realización de la prueba es muy bajo, la tasa de éxito varía entre el 77-97% (21), siendo en la mayoría de los casos pacientes que presentan estenosis cervical importante.

En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes que ha tolerado la prueba sin requerir ningún tipo de analgesia ha sido del 93.3%, precisando realizar la histeroscopia con sedación suave en 2 casos coincidiendo con el hallazgo de estenosis cervical grave.

El principal motivo de fracaso de la histeroscopia en consulta es el dolor. Además, éste puede tener una repercusión negativa sobre la capacidad de la paciente para cooperar y por tanto limita el poder de completar la exploración.

La mala tolerancia de la HSC que se ha producido en este estudio, el 6,7%, ha sido por dolor moderado que aumentó en el momento de intentar introducir el histeroscopio en el OCI y se decidió no continuar con la exploración, por resistencia de las pacientes y riesgo de complicaciones.

El dolor durante la HSC se define como leve a moderado y sus causas son múltiples:

- Durante la realización de la prueba se debe a la manipulación cervical, la distensión y la contractilidad uterina.
- Tras su realización se debe a la contractilidad uterina y a la descarga de prostaglandinas que se produce. A los cinco o diez minutos de finalizar el procedimiento el dolor comienza a disminuir y a los treinta minutos la mayoría de las pacientes lo refieren como malestar. La mayoría de los estudios con analgesia previa con opioides o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no demuestran una disminución del dolor durante la realización de la prueba frente al placebo ni tampoco una disminución en la frecuencia de las reacciones vagales, si bien si disminuye el dolor al finalizar la prueba y pasados 30 minutos. Así el uso rutinario de analgésicos previo a la prueba no está aconsejado.

La tasa de complicaciones ha ido disminuyendo al utilizar la técnica de vaginoscopia (128). La única complicación descrita en nuestro trabajo, el 3,2%, fue la realización de una falsa vía en una de las pacientes que presentaban estenosis cervical y ocurrió al realizar la histeroscopia con sedación. Se pautó tratamiento antibiótico y se resolvió espontáneamente sin incidencias.

Las complicaciones publicadas en los diversos trabajos han sido muy escasas, en la mayoría de los casos se han descrito pequeñas molestias abdominales (18,129,130), y algún caso de endometritis (129).

En mujeres infértiles sometidas a una HSC en consulta no se ha demostrado que la profilaxis antibiótica disminuya la frecuencia de infecciones (131). La presencia de infección tras la HSC es extremadamente rara, debido a esta baja tasa de infección no se justifica el uso de profilaxis salvo historia de hidrosálpinx o antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica .

La histeroscopia nos informa sobre el estado de la cavidad uterina (132), y también nos permite la visualización del trayecto del canal cervical, muy importante para realizar la transferencia embrionaria (21).

La tasa de patología hallada en este estudio ha sido del 19,4%, incluyendo en estos resultados un 12.9% de patología orgánica, 2 pacientes con pólipos endometriales y 1 caso de pólipo cervical, y un 6,5% (2 pacientes) con estenosis cervical. Estos datos coinciden con la mayoría de los trabajos en el porcentaje total de hallazgos durante la realización de la histeroscopia.

Según diversos estudios, se ha encontrado patología uterina entre el 15-50% de los casos (18,111,133), siendo lo más frecuente pequeños pólipos, adherencias, signos de inflamación endometrial en el contexto de endometritis crónica, como edema estromal con zonas difusas de hiperemia y en ocasiones asociado a micropólipos (134) y miomas submucosos (21,135).

El porcentaje de patología observada aumenta tanto en pacientes diagnosticadas de fallo de implantación como en pacientes con abortos de repetición (136).

3. COSTES

Uno de los motivos de valorar si realizar o no HSC previa a FIV ha sido los costes adicionales a los ciclos de tratamientos, que suponen un importante gasto económico para la sanidad, además de un problema emocional para las parejas.

Kilic et al (19) realizan un estudio de costes, y calcula el número de pacientes necesario a tratar para obtener un embarazo. Según sus resultados sería necesario realizar 13 HSC para obtener una gestación adicional. Alcanzando mejores resultados en pacientes que presentaban patología que en las que la HSC fue normal.

En un estudio Fatemi et al (63) proponen un cálculo en base a sus propios resultados. En un grupo de pacientes con fallo recurrente tras FIV, el tratamiento de las anomalías histeroscópicas previo al ciclo de FIV resultó en un incremento en la tasa de embarazo del 9 al 13%. Asumiendo que el tratamiento de anomalías intrauterinas no sospechadas resultase en un incremento del 5% en la tasa de gestación después de un primer intento de FIV, una prevalencia de anomalías del 11% implicaría la necesidad de realizar 184 HSC para obtener un embarazo adicional. Si el screening histeroscópico no está

incorporado al estudio previo al ciclo de FIV se necesitarían 28 ciclos de FIV extra tras el primer intento para obtener el mismo número de embarazos después de dos intentos para un grupo de 1000 pacientes infértiles, en comparación con un grupo similar de pacientes a las que se hubieran realizado histeroscopia y hubieran sido tratadas por la patología detectada. Sería necesario debatir si los costes supuestos por la realización de 28 ciclos de FIV adicionales compensarían los costes supuestos por la realización rutinaria de 1000 histeroscopias. La mejora observada en los resultados del primer ciclo de FIV tras la histeroscopia es de menor cuantía que la que se observa cuando la histeroscopia se realiza después del fracaso de ciclos previos de FIV (137).

Según un metaanálisis realizado por El-Touky et al (137), que incluyó 5 estudios , 2 randomizados (54,138), el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) fue de 11 en pacientes en primer ciclo frente a 7 en pacientes con fracasos de ciclos previos, que coincide también con los resultados obtenidos por Pudir et al, en cuyo caso el NNT era de 10 (64).

Según nuestros resultados el NNT para un resultado de BhCG positivo sería de 25, para gestación clínica sería de 16 y para gestación evolutiva sería de 14.

Kaul et al publican que no encuentran resultados estadísticamente significativos en cuanto a mejora en las tasas de gestación bioquímica ni clínica, por lo que el realizar la histeroscopia previa al ciclo de FIV supone mayor coste y no aporta un beneficio demostrado (139).

Las mujeres a las que se realiza su primer ciclo de FIV probablemente tienen diferente potencial de fertilidad en comparación con las que ya han sido sometidas a uno o más ciclos de FIV sin resultado. Por lo tanto el margen de mejora en los resultados de la FIV tras la realización de la histeroscopia, podría ser menor, reflejando de alguna manera que la patología uterina esperada tiene menor peso en los resultados de las mujeres que van a someterse a un primer ciclo.

4. BENEFICIOS DE LA HISTEROSCOPIA

Los beneficios de la histeroscopia, además de poder relacionarse con la corrección de la patología uterina podrían atribuirse a la estimulación endometrial producida con la introducción del histeroscopio en la cavidad uterina, induciendo la producción y liberación de numerosas sustancias como citoquinas y factores de crecimiento, creando un ambiente inflamatorio que favorezca la implantación del embrión (45–50).

La realización de biopsia endometrial o scratching durante la histeroscopia, también ha sido objeto de estudio para ver si mejoran las tasas de gestación e implantación (140), atribuyendo en la respuesta la liberación de mediadores relacionados con la preparación endometrial para la implantación del embrión, y produciéndose la activación de una respuesta inflamatoria (45,59–61), que favorezca la receptividad endometrial.

Tarek El-Toukhy et al en 2012, realiza una revisión sistemática y metaanálisis incluyendo 8 estudios, 2 de ellos randomizados (141,142), en los que la biopsia mejora la tasa de gestación. Observando que el protocolo de biopsia endometrial y las características de las pacientes no eran homogéneas e incluían pacientes en primer ciclo de FIV y pacientes con diagnóstico de fallo de implantación, no recomendando la realización de la biopsia de rutina (143).

Neelam Potdar et al (50) en 2012, publican una revisión sistemática y metaanálisis de 7 estudios, 4 de ellos randomizados (54,138,141,142), que obtienen resultados positivos en pacientes a las que se realiza biopsia endometrial previa al ciclo de reproducción asistida. Durante el análisis de los trabajos se evidencia que comparan biopsia endometrial realizada con HSC o sin ella, una frente a varias biopsias durante el ciclo previo a la estimulación y biopsias en distintas fases del ciclo menstrual, por lo que tampoco recomienda practicar una biopsia como procedimiento rutinario previo a FIV.

Posteriormente se han publicado estudios que concluyen que no existen ventajas en realizar la biopsia porque no mejoran las tasas de gestación (61,144).

De este modo, según los resultados de los últimos estudios y metaanálisis, no se ha establecido un protocolo homogéneo para determinar en qué momento del ciclo menstrual es aconsejable realizarla, si una o varias veces en el ciclo y a qué pacientes, por lo que actualmente no está recomendada su realización (50,61,143,144).

En pacientes con fallo de implantación se han intentado establecer estrategias para mejorar los resultados incluyendo estudios sobre el embrión y sobre el endometrio, en este grupo de pacientes la histeroscopia ha sido una prueba empleada de manera habitual (145–149). Numerosos trabajos han intentado demostrar el beneficio de realizar esta prueba para realizar la transferencia embrionaria en las mejores condiciones posibles para el desarrollo del embrión (29,38,150–152).

Uno de los estudios multicéntricos más importante es el realizado por Tarek El-Toukhy et al, fue un estudio prospectivo, randomizado, de casos control, incluyó 719 pacientes, con 2-4 fallos de implantación. Se realizó HSC diagnóstica en fase folicular de ciclo previo a FIV, 350 casos y 352 controles (49). No encontrando diferencias significativas ni en la tasa de gestación ni en la tasas de implantación, ni de RNV. El porcentaje de hallazgos patológicos en la HSC fue del 11% (130).

Con la idea de que también en pacientes que inician su primer ciclo de tratamiento podría incrementar la tasa de embarazo comenzó a realizarse en algunos centros de manera rutinaria. En la última década numerosos autores han contribuido a intentar establecer si realmente es un procedimiento que aporte o no beneficios a las pacientes. La mayoría de los trabajos se muestran a favor de la HSC, obteniendo resultados positivos (21,63,137,153–155). Para otros autores no existe un beneficio claro en los resultados respecto a pacientes sin histeroscopia (156).

Nuestros resultados han sido favorables en las pacientes que han realizado la histeroscopia previa al ciclo de FIV. La tasa de gestación fue del 58,1% frente al 54,1% en las pacientes sin HSC, OR de 1,2 con IC 95% (0,4-3,1) ; la tasa de gestación clínica fue del 54,8% frente al 48,6%, OR de 1,3 con IC 95% (0,5-3,3); la tasa de embarazo evolutivo fue del 48,4% frente al 35,1%, OR de 1,7 con IC (0,6-4,6). Los resultados no son estadísticamente significativos, pero sí se evidencia una tendencia a obtener mejores resultados en las pacientes que han realizado la HSC. En el grupo de la pacientes con

HSC, la tasa de gestación bioquímica, clínica y evolutiva mostró una tendencia a resultados más favorables en las pacientes en las que la histeroscopia fue normal comparada con las pacientes en las que la prueba mostró patología, para gestación bioquímica 60% vs 50%, para gestación clínica 56% vs 50% y para gestación en curso 52% vs 33%; sin diferencias estadísticamente significativas entre estos dos subgrupos. Estos datos coincidirían con los descritos en la literatura, destacando el beneficio de la propia histeroscopia produciendo la estimulación del endometrio (157,158).

La tasa de aborto fue del 11,8% en pacientes con HSC y del 27,8% en pacientes sin HSC previa al ciclo, éstas diferencias tampoco son estadísticamente significativas, pero los resultados nos demuestran que las pacientes que no se han realizado la HSC presentan más pérdidas gestacionales durante las primeras semanas de la gestación. Todos estos hallazgos se asemejan a los resultados obtenidos en muchos de los trabajos presentados previamente por otros autores, y comentados previamente, destacando el efecto beneficioso de la histeroscopia realizada previamente al ciclo de fecundación in vitro, en los resultados del mismo. Como limitación en los resultados obtenidos en nuestro trabajo podemos destacar el pequeño tamaño de la muestra.

Pundir et al en 2014, realizan una revisión sistemática y metaanálisis que incluye 6 estudios, 1 randomizado (159), estudiando 3179 pacientes, 1277 con HSC y 1902 sin HSC. El porcentaje de patología uterina no sospechada por ecografía es 20% (9,7 -58,6). En el grupo de pacientes a las que se les realizó la HSC obtuvo mayor tasa de gestación. No encontró diferencias en la tasa de gestación clínica en el grupo de pacientes con HSC, comparando pacientes con patología uterina que se trató y pacientes con HSC normal. Concluyendo que la HSC previa a FIV mejora la tasa de gestación significativamente y la tasa de recién nacido vivo, y debido a estos hallazgos, atribuyó el beneficio tanto a la corrección de patología uterina como a la propia estimulación endometrial, con activación de respuesta inflamatoria (64) .

Elsetohy et al en 2015, estudian 193 pacientes: 97 con HSC, 96 sin ella. En las pacientes que realizó HSC encuentra patología en el 43%. Obteniendo tasas de gestación del 70.1% en el grupo de casos y 45.8% en el grupo control, siendo los resultados estadísticamente significativos (18).

Alleyassin et al publican recientemente un estudio prospectivo randomizado que incluyó 220 pacientes divididas en dos grupos, con o sin HSC previa a ICSI; obtienen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de gestación clínica, siendo del 48,20% frente al 38,60%, y hallan patología en el 22,7% de las pacientes (160).

Uno de los últimos estudios que ha publicado datos sobre este tema ha sido el ensayo clínico randomizado realizado por Smit et al, que reclutó 750 pacientes en su primer ciclo FIV con ecografía ginecológica normal, realizando la HSC en fase folicular: día 3-12 del ciclo. Las variables analizadas fueron: tasa de gestación bioquímica, clínica, tasa de embarazo evolutivo, tasa de recién nacido y tasa de aborto, así como la tolerabilidad de HSC, y tasa de patología uterina (161). No encontró diferencias significativas ni en la tasa de gestación, 65% en el grupo de HSC vs 62% en el grupo con FIV directa, ni en la tasa de embarazo evolutivo, 57% en el grupo de HSC vs 54% en el grupo de FIV directa, ni en la tasa de recién nacido vivo tras 18 meses de seguimiento, del 21% en los dos grupos. Tampoco halló diferencias significativas en la tasa de aborto, 18% % en los primer grupo y 15 % en el segundo. Hallaron patología en el 11 % de las pacientes con HSC. Con todos estos resultados obtenidos concluyen que la HSC en pacientes con ecografía transvaginal normal no mejora los resultados del tratamiento de FIV (129).

Acorde a nuestra experiencia creemos que la HSC tiene numerosas ventajas que deben ser destacadas:

- El procedimiento es mínimamente invasivo.
- La tasa de fracaso en su realización es muy baja.
- La técnica ofrece la posibilidad de visualizar el tracto genital inferior, vagina y cérvix.
- Nos proporciona una visión completa de la cavidad uterina y endometrio.
- Su realización dura pocos minutos.
- El riesgo de complicaciones es muy bajo al realizarse bajo visión directa.

En la actualidad no existe acuerdo a la hora de establecer recomendaciones sobre la inclusión de la histeroscopia como procedimiento de rutina en la evaluación previa al ciclo de tratamiento de FIV/ICSI, y son necesarios más estudios prospectivos randomizados para poder incluirla como prueba inicial para valorar la cavidad uterina

en pacientes que van a realizar un ciclo de FIV/ICSI (162) , aunque los ensayos clínicos publicados recientemente , tanto en pacientes en el primer ciclo de FIV (129), como pacientes con fallos de implantación (130), no la recomiendan por no mejorar los resultados gestacionales (gestación clínica, gestación evolutiva ni recién nacido vivo) respecto a pacientes que realizan el ciclo de fecundación directamente (163).

VI. CONCLUSIONES

1. La histeroscopia previa a realizar un ciclo de Fecundación in vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides no aumenta de manera estadísticamente significativa la tasa de gestación bioquímica.
2. La histeroscopia previa a realizar un ciclo de Fecundación in vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides no aumenta de manera estadísticamente significativa la tasa de gestación clínica
3. La histeroscopia previa a realizar un ciclo de Fecundación in vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides no aumenta de manera estadísticamente significativa la tasa de gestación evolutiva, pero se observa una tendencia a tener mayor tasa en las pacientes que la han realizado respecto a las que hacen el ciclo directamente.
4. En el grupo de pacientes con histeroscopia se observa una tendencia a tener menor tasa de gestación interrumpida que las pacientes que no realizan esta prueba previa al ciclo de fecundación.
5. Dentro del grupo de pacientes que realiza la histeroscopia las tasas de gestación bioquímica, clínica y evolutiva son mayores en las pacientes que no presentan patología, sin ser los resultados estadísticamente significativos.
6. Con la histeroscopia se detectan alteraciones en la cavidad uterina y en el cérvix que no son diagnosticadas con otros métodos diagnósticos como ecografía ginecológica, histerosonografía o histerosalpingografía.
7. La histeroscopia es un procedimiento bien tolerado y con una mínima tasa de complicaciones.

VII. REFERENCIAS

1. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):962–8.
2. Elgindy EA, Abou-Setta AM, Mostafa MI. Blastocyst-stage versus cleavage-stage embryo transfer in women with high oestradiol concentrations: randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2011 Dec;23(6):789–98.
3. Kyrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, Van Landuyt L, et al. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2009 Nov;24(11):2902–9.
4. Farhi J, Ben-Haroush A, Haroush AB, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, et al. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep;21(3):331–7.
5. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1374–9.
6. Hu X-L, Feng C, Lin X-H, Zhong Z-X, Zhu Y-M, Lv P-P, et al. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):2217–24.
7. European IVF-Monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Kupka MS, D’Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE†. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016 Feb;31(2):233–48.
8. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look

at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013 Nov;27(5):530–8.

9. Alansari LM, Wardle P. Endometrial polyps and subfertility. *Hum Fertil Camb Engl*. 2012 Sep;15(3):129–33.
10. Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O. Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 Apr;21(2):233–7.
11. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D’Hooghe TM. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecol Surg*. 2013 Aug;10(3):165–7.
12. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D’Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009461.
13. Kodaman PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Jun;28(3):184–90.
14. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D’Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD009461.
15. Fox C, Morin S, Jeong J-W, Scott RT, Lessey BA. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016 Apr;105(4):873-84.
16. Pundir J, El Toukhy T. Uterine cavity assessment prior to IVF. *Womens Health Lond Engl*. 2010 Nov;6(6):841–7; quiz 847–8.
17. Ayida G, Chamberlain P, Barlow D, Kennedy S. Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparison of transvaginal scanning, saline contrast hysterosonography and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc*

Ultrasound Obstet Gynecol. 1997 Jul;10(1):59–62.

18. Elsetohy KAAA, Askalany AH, Hassan M, Dawood Z. Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs. ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jan;291(1):193–9.
19. Kilic Y, Bastu E, Ergun B. Validity and efficacy of office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar;287(3):577–81.
20. Féghali J, Bakar J, Mayenga JM, Ségard L, Hamou J, Driguez P, et al. [Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2003 Feb;31(2):127–31.
21. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, Saber W. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):272–6.
22. Makris N, Kalmantis K, Skartados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2007 Apr;97(1):6–9.
23. Gaglione R, Valentini AL, Pistilli E, Nuzzi NP. A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1996 Feb;52(2):151–3.
24. Roma Dalfó A, Ubeda B, Ubeda A, Monzón M, Rotger R, Ramos R, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Nov;183(5):1405–9.
25. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Caspi E. Diagnostic hysteroscopy: its value in an in-vitro fertilization/embryo transfer unit. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1992 Nov;7(10):1433–4.

26. Golan A, Eilat E, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996 Aug;75(7):654–6.
27. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound JCU*. 1993 Feb;21(2):87–95.
28. Kim AH, McKay H, Keltz MD, Nelson HP, Adamson GD. Sonohysterographic screening before in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998 May;69(5):841–4.
29. Gaviño-Gaviño F, Guzmán-González E, Reyes-Muñoz E, Villalpando-Bravo J de J, Jáuregui-Meléndez RA. [Impact of office hysteroscopy in patients with a history of two or more failed cycles of IVF-ET and pre-ICSI in assisted an reproduction center]. *Ginecol Obstet México*. 2010 Jan;78(1):9–14.
30. Kelekci S, Kaya E, Alan M, Alan Y, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2005 Sep;84(3):682–6.
31. Pereira N, Amrane S, Estes JL, Lekovich JP, Elias RT, Chung PH, et al. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):539–44.
32. Cela V, Litta P, Franchini M, Sergiampietri C, Simi G, Freschi L, et al. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery. *Minerva Ginecol*. 2016 Apr;68(2):167–74.
33. Bahadur A, Malhotra N, Singh N, Gurunath S, Mittal S. Comparative study on the role of diagnostic hysteroscopy in evaluation of the uterine cavity prior to in vitro fertilization in a developing country. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1137–43.
34. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, De Santis L, Rabellotti E, et al. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2005 Oct;21(4):235–7.

35. Alanís Fuentes J, Pérez Ramírez M de los A. [Hysteroscopy used in infertility. Diagnosis and therapy]. *Ginecol Obstet México*. 2008 Nov;76(11):679–84.
36. De Placido G, Clarizia R, Cadente C, Castaldo G, Romano C, Mollo A, et al. Compliance and diagnostic efficacy of mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in infertility investigation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Nov;135(1):83–7.
37. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Feb;16(1):1–11.
38. Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Feb;287(2):357–60.
39. Moini A, Kiani K, Ghaffari F, Hosseini F. Hysteroscopic findings in patients with a history of two implantation failures following in vitro fertilization. *Int J Fertil Steril*. 2012 Apr;6(1):27–30.
40. Karayalcin R, Ozcan S, Moraloglu O, Ozyer S, Mollamahmutoglu L, Batioglu S. Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF. *Reprod Biomed Online*. 2010 May;20(5):689–93.
41. Seyam EM, Hassan MM, Mohamed Sayed Gad MT, Mahmoud HS, Ibrahim MG. Pregnancy Outcome after Office Microhysteroscopy in Women with Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril*. 2015 Sep;9(2):168–75.
42. Cohen J, Grudzinskas G, Johnson M. Pre-IVF hysteroscopy to enhance uterine receptivity may be justified. *Reprod Biomed Online*. 2014 Feb;28(2):135–6.
43. Fadhlou A, Khediri Z, Khrouf M, Chaker A, Zhioua F. [Diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization. For whom?]. *Tunis Médicale*. 2013

May;91(5):310–6.

44. Trninić-Pjević A, Kopitović V, Pop-Trajković S, Bjelica A, Bujas I, Tabs D, et al. [Effect of hysteroscopic examination on the outcome of in vitro fertilization]. *Vojnosanit Pregl*. 2011 Jun;68(6):476–80.
45. Zhou L, Li R, Wang R, Huang H, Zhong K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril*. 2008 May;89(5):1166–76.
46. Huang SY, Wang C-J, Soong Y-K, Wang H-S, Wang ML, Lin CY, et al. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2011;9:140.
47. Sherer DM, Abulafia O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta*. 2001 Jan;22(1):1–13.
48. Liang Y, Han J, Jia C, Ma Y, Lan Y, Li Y, et al. Effect of Endometrial Injury on Secretion of Endometrial Cytokines and IVF Outcomes in Women with Unexplained Subfertility. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:757184.
49. El-Toukhy T, Campo R, Sunkara SK, Khalaf Y, Coomarasamy A. A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: Trial of Outpatient Hysteroscopy - [TROPHY] in IVF. *Reprod Health*. 2009;6:20.
50. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Dec;25(6):561–71.
51. Van Dongen H, de Kroon CD, van den Tillaart S a. HM, Louwé LA, Trimbos-Kemper GCM, Jansen FW. A randomised comparison of vaginoscopic office hysteroscopy and saline infusion sonography: a patient compliance study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Sep;115(10):1232–7.

-
52. Van Dongen H, Timmermans A, Jacobi CE, Elskamp T, de Kroon CD, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography in the diagnosis of intrauterine abnormalities: an assessment of patient preference. *Gynecol Surg*. 2011 Feb;8(1):65–70.
53. Lorusso F, Ceci O, Bettocchi S, Lamanna G, Costantino A, Serrati G, et al. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2008 Aug;24(8):465–9.
54. Demirel A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online*. 2004 May;8(5):590–4.
55. Kumbak B, Sahin L, Ozkan S, Atilgan R. Impact of luteal phase hysteroscopy and concurrent endometrial biopsy on subsequent IVF cycle outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Aug;290(2):369–74.
56. Shohayeb A, El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Oct;164(2):176–9.
57. Nastri CO, Teixeira DM, Martins WP. Endometrial injury in the menstrual cycle prior to assisted reproduction techniques to improve reproductive outcomes. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013 May;29(5):401–2.
58. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD009517.
59. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79(6):1317–22.
60. Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S. Favorable

influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):198–201.

61. Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, Kedem A, Machtinger R, Hourvitz A, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2012 Dec;28(12):933–6.

62. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Jun;21(3):236–9.

63. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Aug;25(8):1959–65.

64. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014 Feb;28(2):151–61.

65. Templado C, Vidal F, Estop A. Aneuploidy in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res*. 2011;133(2-4):91–9.

66. Sarrate Z, Anton E. Fluorescence in situ hybridization (FISH) protocol in human sperm. *J Vis Exp JoVE*. 2009;(31).

67. Lewis SEM, Agbaje I, Alvarez J. Sperm DNA tests as useful adjuncts to semen analysis. *Syst Biol Reprod Med*. 2008 Jun;54(3):111–25.

68. Egozcue J, Sarrate Z, Codina-Pascual M, Egozcue S, Oliver-Bonet M, Blanco J, et al. Meiotic abnormalities in infertile males. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3-4):337–42.

69. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M,

Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):818–24.

70. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Jun;27(3):187–92.

71. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Sep;8(3):121–9.

72. Carneiro MM. What is the role of hysteroscopic surgery in the management of female infertility? A review of the literature. *Surg Res Pract*. 2014;2014:105412.

73. Huertas MA, Rojo JM. Manual de histeroscopia diagnóstica y quirúrgica. Barcelona: editorial Glosa; 2008.

74. Iglesias JJ, Sporer A, Gellman AC, Seebode JJ. New Iglesias resectoscope with continuous irrigation, simultaneous suction and low intravesical pressure. *J Urol*. 1975 Dec;114(6):929–33.

75. Neuwirth RS, Amin HK. Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Sep 1;126(1):95–9.

76. Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997 Feb;4(2):255–8.

77. Valle RF. Development of hysteroscopy: from a dream to a reality, and its linkage to the present and future. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 Aug;14(4):407–18.

78. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004 Feb;11(1):59–61.

79. Noyes N. Hysteroscopic cervical canal shaving: a new therapy for cervical stenosis before embryo transfer in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):965–6.
80. Pabuccu R, Ceyhan ST, Onalan G, Goktolga U, Ercan CM, Selam B. Successful treatment of cervical stenosis with hysteroscopic canalization before embryo transfer in patients undergoing IVF: a case series. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005 Oct;12(5):436–8.
81. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Farhi J, Shalev J, Ben-Rafael Z. The value of repeat hysteroscopic evaluation in patients with failed in vitro fertilization transfer cycles. *Fertil Steril*. 1992 Oct;58(4):833–5.
82. Goldenberg M, Bider D, Ben-Rafael Z, Dor J, Levran D, Oelsner G, et al. Hysteroscopy in a program of in vitro fertilization. *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF*. 1991 Dec;8(6):336–8.
83. Agostini A, Cravello L, Shojai R, Ronda I, Roger V, Blanc B. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):766–8.
84. Cooper JM, Brady RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000 Jun;27(2):347–66.
85. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol*. 2000 Oct;96(4):517–20.
86. Shveiky D, Rojansky N, Revel A, Benshushan A, Laufer N, Shushan A. Complications of hysteroscopic surgery: “Beyond the learning curve.” *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 Apr;14(2):218–22.
87. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006 Apr;27(2):170–207.

-
88. McArdle C, Seibel M, Hann LE, Weinstein F, Taymor M. The diagnosis of ovarian hyperstimulation (OHS): the impact of ultrasound. *Fertil Steril*. 1983 Apr;39(4):464–7.
89. Mikkelsen AL, Smith S, Lindenberg S. Impact of oestradiol and inhibin A concentrations on pregnancy rate in in-vitro oocyte maturation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Aug;15(8):1685–90.
90. De los Santos MJ, García-Láez V, Beltrán-Torregrosa D, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, et al. Hormonal and molecular characterization of follicular fluid, cumulus cells and oocytes from pre-ovulatory follicles in stimulated and unstimulated cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Jun;27(6):1596–605.
91. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AHM, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2002 Apr;8(2):129–39.
92. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):573–7.
93. Fauser BCJM, Diedrich K, Devroey P, Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*. 2008 Feb;14(1):1–14.
94. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, et al. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Feb;80(2):169–74.
95. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Dec;12(6):685–718.
96. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in

women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1586–93.

97. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Dec;12(6):651–71.

98. Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(9):e106854.

99. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD001750.

100. Catalá MG, Izquierdo D, Rodríguez-Prado M, Hammami S, Paramio M-T. Effect of oocyte quality on blastocyst development after in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in a sheep model. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):1004–8.

101. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reprod Camb Engl*. 2010 Jan;139(1):23–34.

102. Nogueira D, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Ron-El R, Smitz J. Oocyte maturity and preimplantation development in relation to follicle diameter in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist treatments. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):578–83.

103. Pellicer A, Diamond MP, DeCherney AH, Naftolin F. Intraovarian markers of follicular and oocyte maturation. *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF*. 1987 Aug;4(4):205–17.

104. Balaban B, Yakin K, Urman B. Randomized comparison of two different

blastocyst grading systems. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):559–63.

105. Teissier MP, Chable H, Paulhac S, Aubard Y. Comparison of follicle steroidogenesis from normal and polycystic ovaries in women undergoing IVF: relationship between steroid concentrations, follicle size, oocyte quality and fecundability. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Dec;15(12):2471–7.

106. Hamamah S. [Oocyte and embryo quality: is their morphology a good criterion?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2005 Nov;34(7 Pt 2):5S38–35S41.

107. Munné S, Chen S, Colls P, Garrisi J, Zheng X, Cekleniak N, et al. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online*. 2007 May;14(5):628–34.

108. Ardoy M, Calderón G. Criterios de valoración morfológicos de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. Ed : ASEBIR.2015.

109. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007 Jun;87(6):1253–66.

110. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Dec;21(12):3036–43.

111. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oehninger S. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):1029–34.

112. Narayan R, Goswamy RK. Transvaginal sonography of the uterine cavity with hysteroscopic correlation in the investigation of infertility. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993 Mar 1;3(2):129–33.

-
113. Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2011;31(1):54–8.
114. Loverro G, Nappi L, Vicino M, Carriero C, Vimercati A, Selvaggi L. Uterine cavity assessment in infertile women: comparison of transvaginal sonography and hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Dec 10;100(1):67–71.
115. Vujović M, Garalejic E, Arsic B, Zamurovic M, Perovic M. Hysterosalpingography versus hysteroscopy in intrauterine pathology research of infertile patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):141–5.
116. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000 Feb;73(2):406–11.
117. El-Sherbiny W, Nasr AS. Value of 3-dimensional sonohysterography in infertility work-up. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Feb;18(1):54–8.
118. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2006 Dec;86(6):1731–5.
119. Gera PS, Allemand MC, Tatpati LL, Galanits TM, Morbeck D, Coddington CC. Role of saline infusion sonography in uterine evaluation before frozen embryo transfer cycle. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):562–6.
120. Siristatidis C, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Office hysteroscopy: current trends and potential applications: a critical review. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Oct;282(4):383–8.
121. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Sep;31(3):641–54.

-
122. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Mar;15(3):723–32.
123. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 [cited 2016 Feb 23]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932>.
124. Surrey ES. Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer? *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Oct;19(5):643–6.
125. Chalker-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Apr;22(3):353–62.
126. Palshetkar N, Pai H, Pisat S. Role of hysteroscopy prior to assisted reproductive techniques. *J Gynecol Endosc Surg*. 2009 Jan;1(1):27–30.
127. Pluchino N, Ninni F, Angioni S, Artini P, Araujo VG, Massimetti G, et al. Office vaginoscopic hysteroscopy in infertile women: effects of gynecologist experience, instrument size, and distention medium on patient discomfort. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Jun;17(3):344–50.
128. Van Kerkvooorde TC, Veersema S, Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Aug;19(4):494–7.
129. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 27.
130. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre,

randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 27.

131. Kasius JC, Broekmans FJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. Antibiotic prophylaxis for hysteroscopy evaluation of the uterine cavity. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):792–4.

132. Masamoto H, Nakama K, Kanazawa K. Hysteroscopic appearance of the mid-secretory endometrium: relationship to early phase pregnancy outcome after implantation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Oct;15(10):2112–8.

133. Koskas M, Mergui J-L, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:168096.

134. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 May;20(5):1386–9.

135. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSL J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg*. 2004 Jun;8(2):103–7.

136. Bohlmann MK, von Wolff M, Luedders DW, Beuter-Winkler P, Diedrich K, Hornemann A, et al. Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online*. 2010 Aug;21(2):230–6.

137. El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008 May;16(5):712–9.

138. Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM, Prakash GJ, Madan K. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2006 Jun;274(3):160–4.

139. Kaul V, Sorbi K, Osianlis T, Jaktar S, Sultana F. Improving endometrial receptivity: does hysteroscopy in the cycle prior help to improve implantation and clinical pregnancy. *Fert Steril* 2014 Sep;102(3):232–236.
140. Guven S, Kart C, Unsal MA, Yildirim O, Odaci E, Yulug E. Endometrial injury may increase the clinical pregnancy rate in normoresponders undergoing long agonist protocol ICSI cycles with single embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Feb;173:58–62.
141. Narvekar SA, Gupta N, Shetty N, Kottur A, Srinivas M, Rao KA. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci*. 2010 Jan;3(1):15–9.
142. Karimzadeh MA, Ayazi Rozbahani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Dec;49(6):677–80.
143. El-Toukhy T, Sunkara S, Khalaf Y. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Oct;25(4):345–54.
144. Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014 Nov;29(11):2474–81.
145. Ait Benkaddour Y, Gervaise A, Fernandez H. [Which is the method of choice for evaluating uterine cavity in infertility workup?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010 Dec;39(8):606–13.
146. Bouet P-E, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch I-J, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and

immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):106–10.

147. Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Oct;41(10):1569–76.

148. Bozdag G, Aksan G, Esinler I, Yarali H. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):410–5.

149. Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep;21(3):373–80.

150. Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, Aleyasin A, Safdarian L, Fallahi P, et al. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1324–30.

151. Makrakis E, Pantos K. The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Aug;22(4):339–43.

152. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Apr;16(2):181–7.


153. Karayalçın R, Ozyer S, Ozcan S, Uzunlar O, Gürlek B, Moraloğlu O, et al. Office hysteroscopy improves pregnancy rates following IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012 Sep;25(3):261–6.

154. Fadhlou A, Khediri Z, Khrouf M, Chaker A, Zhioua F. [Diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization. For whom?]. *Tunis Médicale*. 2013 May;91(5):310–6.

-
155. Kasius JC, Broekmans FJM, Veersema S, Eijkemans MJC, van Santbrink EJP, Devroey P, et al. Observer agreement in the evaluation of the uterine cavity by hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Apr;26(4):801–7.
156. Yu H-T, Wang C-J, Lee C-L, Huang H-Y, Chen C-K, Wang H-S. The role of diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycle. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Nov;286(5):1323–8.
157. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Racicot K, Mor G. The role of inflammation for a successful implantation. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2014 Aug;72(2):141–7.
158. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reprod Camb Engl*. 2012 Dec;144(6):661–8.
159. El-Nashar IH, Nasr A. The role of hysteroscopy before intracytoplasmic sperm injection (ICSI): a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2011 Suppl. S266; 15-282.
160. Alleyassin A, Abiri A, Agha-Hosseini M, Sarvi F. The Value of Routine Hysteroscopy before the First Intracytoplasmic Sperm Injection Treatment Cycle. *Gynecol Obstet Invest*. 2016 May 4.
161. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, Van Golde R, Oosterhuis JGE, et al. The inSIGHT study: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2012;12:22.
162. Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Minozzi S, Spinelli M, Pistotti V, Alviggi C, et al. Koskas M, Mergui J-L, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Hum Reprod Update*. 2016 Mar 23.
163. Pellicer A, Galliano D. Hysteroscopy before IVF: can it improve outcomes? *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 27.

VIII. ANEXOS

ANEXO A. Consentimiento informado de FIV/ICSI

 <p>Hospital Universitario La Paz SaludMadrid Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: M-GIN-013</p>	<p align="center">SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (UNIDAD DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA)</p>
<p align="center">FECUNDACIÓN IN VITRO Y TRANSFERENCIA EMBRIONARIA CON SEMEN DE LA PAREJA</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: en obtener la fecundación fuera del organismo de la mujer. Una vez conseguida, un número limitado de los embriones generados serán transferidos al útero de la mujer, para que allí continúen su desarrollo de forma natural. Esta técnica está indicada en casos de: causa desconocida de infertilidad o esterilidad, ausencia o lesión en las trompas, disminución del número, movilidad y anomalías de los espermatozoides, endometriosis (crecimiento anormal dentro de la cavidad abdominal del tejido que normalmente está cubriendo las paredes internas del útero), trastornos ovulatorios, trastornos inmunológicos. • Cómo se realiza: después de haber «bloqueado» farmacológicamente el ciclo natural y haber estimulado los ovarios mediante un tratamiento hormonal. Se extraen células de los ovarios de la mujer (ovocitos) a través de la punción de los mismos. Esta intervención se controla mediante ecografía y se suele realizar bajo anestesia. Luego, se preparan y clasifican en el laboratorio. El semen ha de ser obtenido casi al mismo tiempo que la extracción de los ovocitos, después de un periodo de abstinencia sexual. Se prepara en el laboratorio con el fin de eliminar ciertos componentes y seleccionar los espermatozoides más adecuados para fecundar. Se procede a poner en contacto los espermatozoides y los ovocitos, permaneciendo en incubación durante unas horas. Una vez conseguida la fecundación, se selecciona el número de embriones a introducir en el interior del útero de la mujer, mediante un catéter con uno o más embriones, tres como máximo. Los embriones que no se transfieren al útero se congelarán pudiendo ser utilizados por la pareja para transferencias futuras, previa suscripción del correspondiente protocolo de consentimiento informado. La mujer seguirá un tratamiento hormonal para favorecer la viabilidad del posible embarazo. Si como consecuencia de una alta respuesta a la estimulación, se recuperasen un elevado número de ovocitos, una parte de ellos pueden ser donados a mujeres sin posibilidad de producir sus propios óvulos, siempre asegurando a la donante un número suficiente de embriones que permita tanto la transferencia como la congelación. La donación siempre se realizará con consentimiento explícito de la pareja y con carácter anónimo y altruista. • Cuánto dura: Varía en función del ciclo ovulatorio. <p>2. Qué objetivos persigue: conseguir el embarazo.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p><u>Embarazos múltiples</u> (más de dos fetos): es una complicación grave, que supone riesgos físicos para la madre y los fetos. Los riesgos para ambos aumentan según aumenta el número de fetos. En la gestación gemelar la consecución del parto con fetos viables es del 98 %. En el caso de una gestación de tres embriones, se obtienen fetos viables en el 76 %, reduciéndose esta cifra al 10 % en caso de gestación de cuatro fetos.</p> <p><u>Síndrome de hiperestimulación ovárica:</u> consiste en una respuesta exagerada al tratamiento de inducción de la ovulación. Se puede clasificar en tres grados: leve, moderada y grave, siendo esta última excepcional (menos de un 1 %) y caracterizada por la acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la coagulación sanguínea y de la función renal y/o hepática, que necesitan hospitalización.</p> <p><u>Embarazo ectópico</u>, que consiste en el desarrollo de una gestación fuera del útero. Su riesgo es un 3% mayor que en los embarazos espontáneos. Es sumamente excepcional el número de embriones ectópicos que alcanza la viabilidad. Existe riesgo de rotura tubárica (rotura de las trompas del ovario), hemorragia, necesidad de transfusión, trastornos de la coagulación, sepsis y de shock. Las consecuencias adversas principales para la mujer consisten en el riesgo de muerte causada por la hemorragia intraperitoneal (acúmulo de sangre en un espacio del abdomen), y en la pérdida o disminución de la fertilidad.</p>	

05.00

Riesgo de transmisión de enfermedades de padres a hijos: usted debe reconocer si padece o ha padecido alguna enfermedad transmisible, ya que en ese caso habría que valorar previamente a la aplicación de esta técnica si puede transmitir la enfermedad a la descendencia o la compatibilidad con el tratamiento aquí expuesto.

Otros riesgos que excepcionalmente se pueden producir son: infección genital, hemorragias, punción de un asa intestinal u otra parte de la anatomía, torsión ovárica, contaminación en el laboratorio o riesgos propios de la anestesia.

Riesgos psicológicos. Se describe en ocasiones aparición de: síntomas de ansiedad y síntomas depresivos, tanto en el hombre como en la mujer; así como surgir dificultades en la relación de pareja (sexual y emocional).

Niveles elevados de ansiedad en el período de espera entre la aplicación de la técnica y la confirmación de la consecución o no del embarazo, así como ante los fallos repetidos de la técnica.

2. Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

Los resultados obtenidos dependen en gran medida de la edad de la mujer y de las causas concurrentes que han determinado la indicación del tratamiento. En general la media de embarazo por ciclo se encuentra entre el 29-35 %, aunque las desviaciones a esta media pueden ir desde el 19 al 45 %.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Si después de haber realizado 3 intentos de fecundación «in vitro» no se ha conseguido el embarazo, en ese momento se recomienda la reflexión sobre la posibilidad de adopción.

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle la intervención, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área

1. Relativo al paciente:

D./D.^a con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Si existieran preembriones sobrantes congelados, deseamos que sean, señalar opción:

Donación otras parejas ☐

Utilización posterior ☐

Investigación ☐

Cese conservación ☐

Firma del paciente

Fecha: / /

2. Relativo al médico (cirujano):

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha: / /

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.


D./D.^a con D.N.I. y en calidad de

..... he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: / /

05.00

 <p>Hospital Universitario La Paz SaludMadrid Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: M-GIN-011</p>	<p align="center">SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (UNIDAD DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA)</p>
<p align="center">FECUNDACION IN VITRO CON INYECCION INTRACITOPLASMATICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI)</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: en realizar la fecundación en el laboratorio. El procedimiento implica la inyección de un único espermatozoide dentro del ovocito. • Cómo se realiza: <ol style="list-style-type: none"> 1) Estimulación ovárica: para recoger un nº alto de ovocitos aptos para ser fecundados en la placa de cultivo, obteniendo el nº más adecuado de embriones a transferir. La medicación consta de análogos de LHRH diarios, en ciclo largo iniciado el día 22-23-24 del ciclo menstrual anterior. Añadiendo a continuación las gonadotropinas (HMG, FSH, rFSH y HCG) que actúan sobre los folículos ováricos. El control de los folículos en desarrollo se lleva a cabo por ecografía y si se precisa, por la monitorización hormonal. 2) La obtención de ovocitos: por punción transvaginal guiada por ecografía, una vez que se ha conseguido un desarrollo folicular adecuado. Se realiza con anestesia local y sedación ligera, y en ocasiones anestesia general. En esa misma mañana el varón debe recoger semen y entregarlo en el laboratorio FIV (Fecundación In Vitro); la muestra es procesada para la selección de un buen espermatozoide e inyectarlo en el citoplasma del óvulo. No todos los ovocitos recogidos presentan la calidad o el grado de madurez necesario para soportar la inyección del espermatozoide. Esta técnica también puede lesionar los ovocitos, no siendo útiles para un posterior desarrollo embrionario y transferencia. Al día siguiente de la punción, en el laboratorio de FIV se examinan los ovocitos inseminados para comprobar si ha habido fecundación, comunicando el resultado a la paciente. 3) La transferencia embrionaria al interior del útero: mediante un catéter con uno o más embriones, tres como máximo. Se realiza al 2º-3º día a partir de la punción. No suele precisar anestesia. Si hay exceso de embriones (más de 4) se procede a su congelación, si se estiman adecuados para su uso en ciclos posteriores. 4) Constatación del éxito o fracaso: dos semanas después se realiza un test de embarazo. Generalmente se realiza un tratamiento de apoyo a la fase lútea mediante progesterona. Los porcentajes de embarazo por ciclo están en torno al 25% y disminuyen de forma progresiva con el aumento de la edad de la mujer. • Cuánto dura: la obtención de ovocitos dura entre 15 y 30 minutos y la paciente permanece en el "hospital de día" durante unas horas. La transferencia embrionaria dura entre 5 y 10 minutos, y la paciente permanece en reposo 30-60 minutos, marchando a su domicilio a continuación. <p>2. Qué objetivos persigue: conseguir el embarazo.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta ovárica excesiva: formación de quistes ováricos, que se clasifica en leve, moderada y severa. Esta última, con importante afectación del estado general, que exige hospitalización y control. Raramente hay peligro para la vida. La sospecha de exceso de estimulación ovárica obliga a cancelar el tratamiento en ese ciclo. - Si no se ha producido la fertilización de los ovocitos no se pueden transferir embriones al interior del útero. - Complicaciones por la punción: 1) Leves: molestias que desaparecen al cabo de unas horas; y 2) Graves: por la posibilidad de dañar vasos, que ocasionan hemorragias intraperitoneales y lesiones de vísceras como vejiga o intestino, que pueden requerir cirugía urgente. - Riesgos fetales: gestación múltiple, abortos y embarazo ectópico (fuera del útero) - Repeticiones de FIV: a partir de 3 intentos los resultados descienden de forma drástica. <p>Riesgos específicos de la inyección intracitoplasmática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Defectos del cromosoma Y (portado sólo por los varones): por su asociación con la esterilidad masculina, si el varón presenta una alteración, puede que los hijos varones la hereden. - Alteraciones cromosómicas: se ha observado un riesgo 4 veces mayor, lo que también conlleva un aumento de abortos. Esto hace necesario la realización del cariotipo (estudio de los genes). 	
<p align="right">05.00</p>	

- Alteraciones genéticas: los varones cuyo semen no contiene espermatozoides por obstrucción del conducto por el que sale (azoospermia obstructiva) pueden ser portadores de mutaciones de la fibrosis quística (enfermedad hereditaria grave, que debe ser evitada). Por ello, todo varón con azoospermia obstructiva debe ser estudiado antes de realizar la ICSI.

2. Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

Puede lograr la gestación en casos en los que otras técnicas no lo han conseguido.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Ante el fracaso de la técnica y variantes, se recomienda reflexión sobre la adopción.

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área

1. Relativo al paciente:

D./D.^a con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicho procedimiento por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Si existieran preembriones sobrantes congelados, deseamos que sean, señalar opción:

Donación otras parejas ☐

Utilización posterior ☐

Investigación ☐

Cese conservación ☐

Firma del paciente

Fecha: / /

2. Relativo al médico:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha: / /

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: / /

ANEXO B. Consentimiento informado de histeroscopia

 <p>Hospital Universitario La Paz SaludMadrid Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: M-GIN-016</p>	<p align="center">SERVICIO DE GINECOLOGÍA</p>
<p align="center">HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: Consiste en la visualización del interior de la cavidad uterina mediante un sistema óptico, conectado a un monitor externo. • Cómo se realiza: Para ello es necesario desplegar la cavidad endometrial, con un medio de expansión que puede ser gas (monóxido de carbono) o líquido (suero fisiológico o agua de irrigación). En su caso se realizará por..... <p>En el transcurso de la misma, puede procederse a la extracción de un pequeño fragmento de endometrio, pólipos....etc. (biopsia). La pieza o piezas extirpadas en su caso en la intervención se someterán a estudio en el laboratorio para obtener el diagnóstico definitivo, siendo la paciente y/ o sus familiares o representante legal, en su caso, informados de los resultados del estudio. Dependiendo de los resultados puede ser necesario completar esta intervención con otra más amplia.</p> <p>Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá modificar la técnica quirúrgica habitual o programada.</p> <p>Esta técnica no precisa habitualmente de anestesia. Si lo precisara, será valorada bajo la responsabilidad del Servicio de Anestesia.</p> <p>Después de la intervención seguirá las recomendaciones que se le indiquen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuánto dura: variable aproximadamente entre 13 a 30 minutos <p>2. Qué objetivos persigue: visualizar el interior del útero, poder extraer material para analizar y obtener el diagnóstico de su dolencia</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p>Las complicaciones específicas de esta técnica son :</p> <ol style="list-style-type: none"> Imposibilidad de realización. Dolor. Hemorragia Perforación uterina. Desgarros cervicales. Reacción vagal al atravesar el orificio cervical con el histeroscopio, que consiste en la aparición de bradicardia (disminución de la frecuencia cardíaca) con sensación nauseosa y sensación de mareo, que en ocasiones precisa la administración de atropina. Si se utiliza gas como medio de expansión de la cavidad uterina, puede aparecer una omalgia, o dolor a nivel del omóplato o del hombro por paso de gas a la cavidad abdominal. Ocasionalmente, infección de las trompas (salpingitis). Muy excepcionalmente < 1 por diez mil puede ocurrir un tromboembolismo gaseoso por el paso del gas a sangre. <p>Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica como por el estado de salud de cada paciente (diabetes, cardiopatías, hipertensión, anemia, obesidad, edad avanzada...etc.) lleva implícita un porcentaje mínimo de mortalidad.</p>	
<p align="right">06.00</p>	

2. Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....

2. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

Diagnosticar la naturaleza del problema y poder poner tratamiento específico

¿QUE OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Exploración radiográfica o por eco pero no son tan efectivas para llegar al diagnóstico

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle la intervención, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área

1. Relativo al paciente:

D./D.ª con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándose sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Firma del paciente

Fecha: / /

2. Relativo al médico (cirujano):

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha: / /

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.ª, con D.N.I. y en calidad de

..... he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: / /

ANEXO C. Consentimiento informado específico del estudio

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Evaluar la influencia de la histeroscopia previa a un ciclo de Fecundación in Vitro/ Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides en la tasa de gestación”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Clara Sanz Pérez

Servicio de Esterilidad

Teléfono: 655971492

CENTRO: Hospital Universitario La Paz

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio está siendo valorado por el Comité de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Usted va a someterse a una técnica de reproducción asistida para la cual es necesario realizar una hiperestimulación ovárica controlada con el fin de generar múltiples ovocitos (células reproductoras femeninas) en un determinado ciclo.

La única prueba extraordinaria en este punto si usted participa en el estudio que le proponemos es la realización de una histeroscopia en consulta para la valoración lo más precisa posible del canal cervical y la cavidad uterina previo al inicio del ciclo de Fecundación in Vitro (FIV). Numerosos estudios avalan la importancia de la valoración de la cavidad uterina y el hallazgo de patología durante la realización de la histeroscopia en pacientes en las que tenían estudios previos de endometrio aparentemente sano, y la mejoría en las tasas de embarazo en pacientes en las que se realizó la prueba antes de la FIV.

El protocolo de estimulación asignado es el protocolo corto con análogos (antagonistas o agonistas) de GnRH (hormona liberadora de Gonadotropina) y gonadotropinas, rFSH y/o HMG HP, con el fin de estimular el crecimiento de más folículos y obtener más ovocitos en la punción ovárica. En la práctica clínica habitual, la concentración de estradiol y el tamaño folicular son los parámetros rutinarios usados para monitorizar el desarrollo folicular y la maduración ovocitaria durante la inducción de la ovulación en reproducción asistida, y así comprobar el desarrollo del proceso. El seguimiento del proceso de estimulación será el estándar realizado en la consulta, y se monitorizará el crecimiento de los folículos en el ovario mediante ecografías transvaginales periódicas.

La punción ovárica consiste en la punción del ovario con el objetivo de aspirar los ovocitos contenidos en los folículos y tendrá lugar a las 36 horas de la administración de hCG. La punción es llevada a cabo mediante una aguja que se introduce por vía transvaginal utilizando la ecografía como guía visual. Para evitar que sufra dolor alguno, usted recibirá anestesia local o sedación leve. Los ovocitos obtenidos mediante la punción de cada ovario serán fecundados para obtener embriones.

La realización de la histeroscopia será “asignada al azar” mediante una tabla de aleatorización, las probabilidades de serán del 50%.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en el estudio implica los riesgos asociados a la realización de la histeroscopia ambulatoria, sin necesidad de anestesia y con una mínima tasa de morbilidad. Se adjunta consentimiento informado de la prueba.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Ensayo: “Evaluar la influencia de la histeroscopia previa a un ciclo de Fecundación in Vitro/ Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides en la tasa de gestación”

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con:

Clara Sanz Pérez. Teléfono de contacto: 655971492
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1º Cuando quiera
2º Sin tener que dar explicaciones.
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

FECHA:

Versión 1. 25 Abril 2013

ANEXO D. Consentimiento informado de la comisión de investigación



Hospital Universitario La Paz
Paseo de La Castellana, 261
Edificio Escuela de Enfermería, 4ª Planta
28046 - Madrid

Comisión de Investigación IdiPAZ

Informe Proyecto de Investigación

Madrid, 17 de Abril de 2013

La Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ ha examinado el proyecto de investigación titulado:

“Evaluar la influencia de la histeroscopia previa a un ciclo Fecundación in Vitro/Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides en la tasa de gestación”

Investigador Principal: Clara Sanz Pérez. Servicio de Esterilidad.

El Proyecto de Investigación cumple los requisitos metodológicos necesarios y es viable en todos sus términos, por todo ello la Comisión de Investigación lo ha considerado adecuado y ha decidido su **aprobación** para ser presentado en el CEIC.

Fdo.: Damián García Olmo
Presidente Comisión de Investigación IdiPAZ

Fdo.: David Hardisson Hernaez
Secretario Comisión de Investigación IdiPAZ

ANEXO E. Consentimiento informado del comité ético



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el estudio titulado **“EVALUAR LA INFLUENCIA DE LA HISTEROSCOPIA PREVIA A UN CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO/ INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES EN LA TASA DE GESTACIÓN”**, Versión 2 de 6 septiembre 2014, Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado: Versión 2 de 6 septiembre 2014, código HULP: 3913,

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por la investigadora Clara Sanz Pérez del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 6 de Junio de 2014

Firmado:
D^a Almudena Castro Conde

ANEXO F. Lista de tablas

Tabla 1. Motivo para realizar FIV/ICSI

Tabla 2. Recuento de folículos antrales

Tabla 3. Niveles de FSH y de Hormona antimulleriana

Tabla 4. Dosis de gonadotropinas

Tabla 5. Duración del tratamiento

Tablas 6. Niveles de Estradiol y Progesterona el día de la administración de HCGr

Tabla 7. Respuesta ovárica y número de complejos y ovocitos obtenidos

Tabla 8. Calidad ovocitaria

Tabla 9. Calidad embrionaria del primer embrión transferido

Tabla 10. Calidad embrionaria del segundo embrión transferido

Tabla 11. Calidad embrionaria del tercer embrión transferido

Tabla 12. Embriones criopreservados

ANEXO G. Lista de figuras

Figura 1. Implantación embrionaria

Figura 2. Lichteiter diseñado por Bozzini

Figura 3. Endoscopio de Desormeaux

Figura 4. Histeroscopia diseñado por Segond en 1934

Figura 5. Lámpara de xenón

Figura 6. Videocámara endoscópica

Figura 7. Unidad de video

Figura 8. Histeroscopia diagnóstico

Figura 9. Pinzas de agarre

Figura 10. Pinzas de biopsia

Figura 11. Tijera

Figura 12. Bomba eléctrica de succión-irrigación

Figura 13. Sala de histeroscopia

Figura 14. Canal endocervical

Figura 15. Cavidad uterina

Figura 16. Mucosa endometrial

Figura 17. Ostium tubárico

Figura 18. Pólipo endometrial

Figura 19. Adherencias uterinas

Figura 20. Endometritis

Figura 21. Punción folicular ecoguiada

Figura 22. Número de células del embrión

Figura 23. Ritmo de división embrionaria

Figura 24. Calidad embrionaria según la clasificación ASEBIR

Figura 25. Transferencia embrionaria

Figura 26. Clasificación ovocitaria

Figura 27. Fecundación in vitro convencional

Figura 28. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides en el interior del óvulo

Figura 29. Tipos de fecundación

Figura 30. Clasificación de calidad embrionaria en D+2 y D+3 según criterios ASEBIR

Figura 31. Número de pacientes que participaron en el estudio

ANEXO H. Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribución de pacientes en dos grupos

Gráfico 2. Edad de las pacientes

Gráfico 3. Antecedente de aborto

Gráfico 4. Índice de masa corporal

Gráfico 5 Número de ciclo de FIV

Gráfico 6. Hallazgos en la histeroscopia

Gráfico 7. Tolerancia de la histeroscopia

Gráfico 8. Complicaciones de la histeroscopia

Gráfico 9. Tipo de tratamiento empleado

Gráfico 10. Tipo de gonadotropina administrada

Gráfico 11. Tipo de fecundación

Gráfico 12. Número de ovocitos fecundados y embriones obtenidos

Gráfico 13. Número de embriones transferidos

Gráfico 14. Día de transferencia en el grupo de histeroscopia

Gráfico 15. Día de transferencia en el grupo de FIV directa

Gráfico 16. Prueba de BhCG positiva

Gráfico 17. Gestación clínica

Gráfico 18. Gestación clínica en subgrupos

Gráfico 19. Gestación evolutiva

Gráfico 20. Gestación evolutiva en subgrupos

Gráfico 21. Gestación interrumpida

Gráfico 22. Gestaciones múltiples

IX. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AMH: hormona antimulleriana

ASEBIR: Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción

B-hCG: gonadotropina coriónica humana, fracción beta

CO₂: dióxido de carbono

DIU: dispositivo intrauterino

DS: desviación típica

E2: estradiol

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

EGF: factor de crecimiento endotelial

ETV: ecografía transvaginal

FIV: fecundación in vitro

FR: french

FSH: hormona folículo estimulante

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas

hCGr: gonadotropina coriónica humana recombinante

hMG: gonadotropina menopáusica humana

HSC: histeroscopia

HSG: histerosalpingografía

IA: inseminación artificial

IC: intervalo de confianza

ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

LH: hormona luteinizante

ml/m: mililitros por minuto

mm Hg: milímetros de mercurio

ng/dl. Nanogramos por decilitro

Nd-YAG: neodymium-doped yttrium aluminium garnet

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NNT: número de pacientes necesarios para tratar

OCE: orificio cervical externo

OCI: orificio cervical interno

OR: odds ratio

Pg/dl: picogramos por decilitro

PVP: polivinil porrilidona

REM: recuento de espermatozoides móviles

RCOG: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

RGB: sistema de señal de video

RFA: recuento de folículos antrales

RNA: recién nacido vivo

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

UCI: unidad cuidados intensivos

UI: unidades internacionales

VHB: virus de hepatitis B

VHC: virus de hepatitis C

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VS: versus